

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

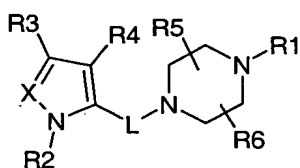
**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

PRODUITS N-ARYL-HÉTÉROAROMATIQUES, COMPOSITIONS LES
CONTENANT ET UTILISATION

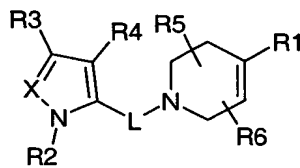
La présente invention concerne de nouveaux composés chimiques, particulièrement de nouveaux produits N-aryl-hétéroaromatiques, des compositions les contenant, et leur utilisation comme médicaments.

Plus particulièrement, l'invention concerne de nouveaux produits N-aryl-hétéroaromatiques présentant une activité anticancéreuse, et en particulier une activité inhibitrice de polymérisation de la tubuline.

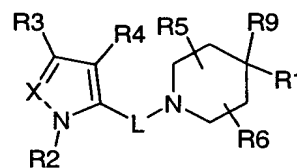
Les produits N-aryl-hétéroaromatiques dont il est question ici répondent aux formules générales suivantes (Ia), (Ib) ou (Ic) :



Formule générale (Ia)

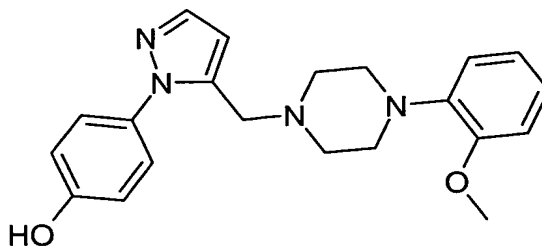


Formule générale (Ib)

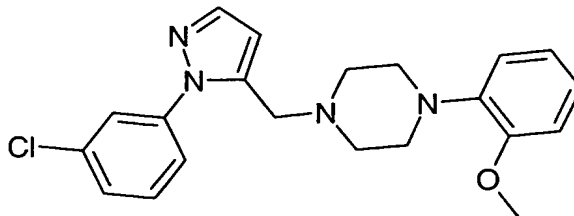


Formule générale (Ic)

Van Wijngaarden et al. (US 4772604, US 4874770, EP 0241053) revendiquent des dérivés de pipérazine ayant des propriétés antipsychotiques. Ces brevets ont également été rappelés dans *Chem. Abs.*, Vol. 108 (1988), p.576, 221717q, où ils ont fait l'objet de la citation de deux produits dont aucun n'est divulgué dans les brevets précités. Il s'agit de

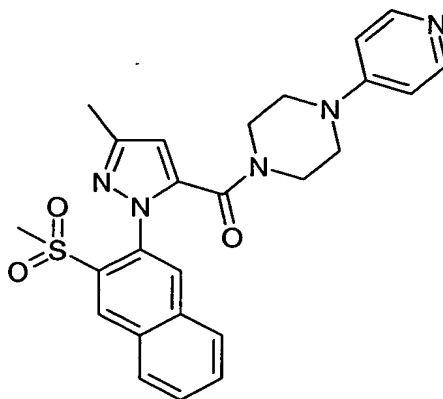


et de

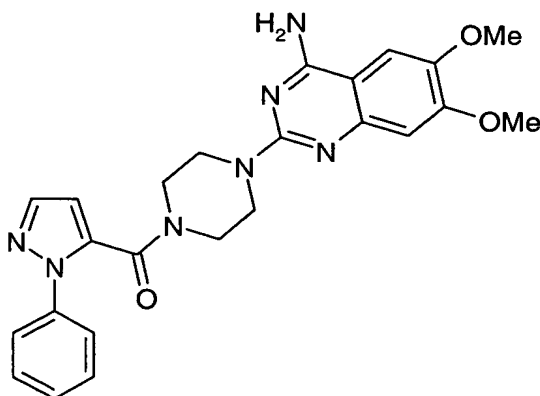


Comme cela peut être constaté à la lecture des brevets de Van Wijngaarden et al., les produits décrits et revendiqués sont soit des pyrroles 2,5-disubstitués, soit des pyrazoles 1,3- ou 3,5-disubstitués. Ainsi, les deux produits décrits ci-dessus qui sont des pyrazoles 1,5-disubstitués ne peuvent
 5 être ni retrouvés ni déduits du contenu de ces documents.

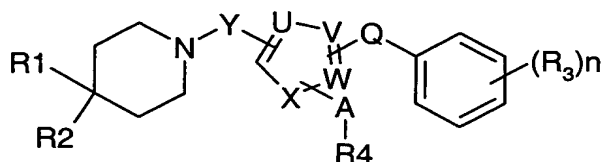
La demande de brevet WO 01/19798 revendique des composés hétérocycliques utiles comme inhibiteurs de Facteur Xa pour le traitement, par exemple, de la thrombose, et pour inhiber la coagulation d'échantillons biologiques. Les produits décrits ne sont pas inclus dans la définition des
 10 produits selon l'invention, à l'exception du composé suivant :



Ermondi et al., dans *Farmaco*, **53**, 519 (1998), divulgue des analogues de la prazosine, qui sont des inhibiteurs potentiels d'adrénorécepteur- α_1 . Un seul analogue de la prazosine est un 5-(4-hétéroaryl-pipérazinocarbonyl)-1-phényl-pyrazole :
 15



Baxter et al. (WO 015782) revendiquent des composés de pipéridine de formule ci-dessous ; pour le traitement des maladies dans lesquelles la modulation des récepteurs aux chemokines peut être bénéfique, telles que les obstructions pulmonaires ou l'arthrite rhumatoïde.

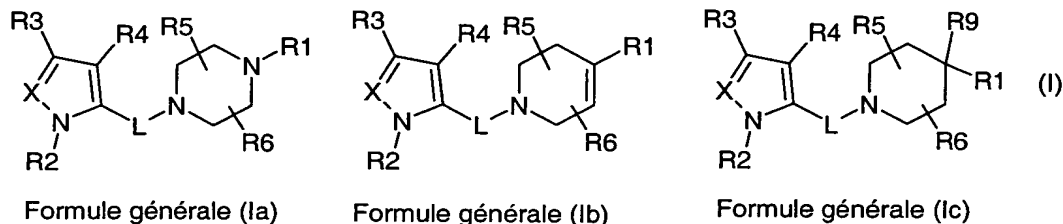


5

En aucun cas, Q ne peut y représenter une simple liaison, aussi les produits décrits dans WO 015782 ne peuvent être inclus dans la présente invention.

Or, de façon surprenante, il a été trouvé que des produits répondant à la formule générale (I) suivante présentent une activité inhibitrice de polymérisation de la tubuline importante :

10



dans laquelle :

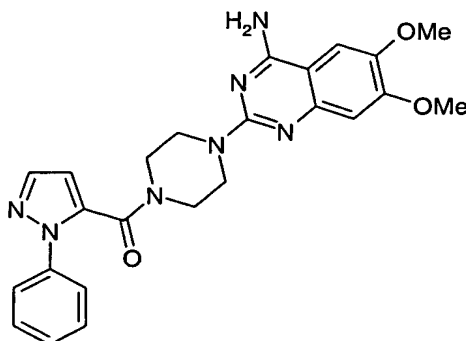
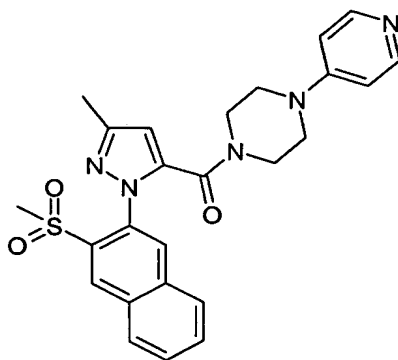
- 1) R1, R2 sont indépendamment sélectionnés dans le groupe constitué par aryle, hétéroaryle, aryle substitué, hétéroaryle substitué ; R2 peut également être choisi parmi le groupe C5-C7 cycloalkyle ;
- 2) L est sélectionné dans le groupe constitué par C(R7)(R8), C=O, C=S, C=N(R7) ;
- 3) R3 est sélectionné dans le groupe constitué par H, halogène, CF3, alkyle, alkyle substitué, alkylène, alkylène substitué, alkynyle, alkynyle substitué, cycloalkyle, cycloalkylène, hétérocyclyle, hétérocyclyle substitué, CO-R7, C(R7)=N-O(R8), COOH, CONH-aryle, CONH-hétéroaryle, CONH-R7, CON(R7)(R8), CO-N(R7)-aryle, CO-N(R7)-hétéroaryle, C(OR7)=NH, C[N(R7)(R8)]=NH, NH2, NH-aryle, NH-hétéroaryle, NH(R7), N(R7)(R8), NH-CO-R7, N(R7)-CO-aryle, N(R7)-CO-hétéroaryle, NH-SO2-R7, NH-SO2-aryle, NH-SO2-hétéroaryle,

15

20

25

- NH-CH₂-CO₂(R₇), NH-CH₂-aryle, NH-CH₂-hétéroaryle, NH-COO-(C₁-C₄)alkyle, NH-CH₂-(C₂-C₃)alkylène, NH-CH₂-(C₂-C₃)alkynyle, N(R₇)-N(R₈)(R₁₂), N-N=C(R₇)(R₈), CN, O-R₇, O-CH₂-aryle, O-CH₂-hétéroaryle, S-R₇, SO-R₇, SO₂-R₇, aryle, hétéroaryle, cycloalkyle substitué, aryle substitué, hétéroaryle substitué ;
- 4) R₄ est sélectionné dans le groupe constitué par H, (C₁-C₃)alkyle, cyclopropyle, (C₂-C₃)alkylène, (C₂-C₃)alkynyle, O(C₁-C₃)alkyle, S-(C₁-C₃)alkyle, F, Cl, Br ;
- 5) X est N ou CH ;
- 6) R₅ et R₆ sont indépendamment sélectionnés dans le groupe constitué par H, (C₁-C₃)alkyle, oxo, halgène ;
- 7) R₇, R₈, R₁₂ sont indépendamment sélectionnés dans le groupe constitué par H, (C₁-C₃)alkyle, (C₁-C₃)alkyle substitué ;
- 8) R₉ est (C₁-C₃)alkyle ;
- 15 sous forme racémique, enrichie en un énantiomère, enrichie en un diastéréoisomère, ses tautomères, ses prodrogues et ses sels pharmaceutiquement acceptables, sous réserve que le produit de formule (I) ne soit pas un des composés suivants :



Des produits de formule générale (Ia) ou (Ib) sont préférés.

Des produits pour lesquels X est N sont préférés.

Un substituant R1 préféré pourra être choisi parmi phényle ; phényle substitué par au moins un radical choisi parmi halogène, (C1-C3)-alkyle, CON(R10)(R11), O-R10, S-R10, N(R10)(R11), dans lequel R10, R11 sont indépendamment choisis parmi H, (C1-C3)-alkyle, (C1-C3)-alkyle halogéné ; pyridyle ; pyridyle substitué par au moins un radical choisi parmi halogène, (C1-C3)-alkyle, CON(R10)(R11), O-R10, S-R10, N(R10)(R11), dans lequel R10, R11 sont indépendamment choisis parmi H, (C1-C3)-alkyle, (C1-C3)-alkyle halogéné.

Plus préférentiellement, R1 sera phényle substitué par halogène ou (C1-C3)-alkyle, ou (C1-C3)-alkoxy, ou carboxamide ; 2- ou 3-pyridyle ; 2- ou 3-pyridyle substitué par halogène ou (C1-C3)-alkyle.

Très préférentiellement, R1 est phényle substitué par un radical chloro, un ou deux radicaux méthoxy ou un radical carboxamide.

Lorsque R1 est phényle substitué, des combinaisons préférées de substitution peuvent être choisies parmi phényle-2,3-disubstitué, phényle-2,5-disubstitué, phényle-3-substitué, phényle-3,5-disubstitué, phényle-3,4-disubstitué, plus préférentiellement parmi phényle-3-substitué, phényle-3,5-disubstitué, phényle-3,4-disubstitué.

Lorsque R1 est 2-pyridyle substitué, des substitutions préférées sont choisies parmi 2-pyridyle-4- ou 6-substitué ou 2-pyridyle-4,6-disubstitué.

Lorsque R1 est 3-pyridyle substitué, des substitutions préférées sont 3-pyridyle-2- ou 5-substitué.

Un substituant R2 préféré pourra être choisi parmi phényle, 3-pyridyle, phényle substitué par au moins un radical choisi parmi halogène, alkyle, O-R10, S-R10, N(R10)(R11), dans lequel R10, R11 sont indépendamment choisis parmi H, (C1-C3)alkyle, (C1-C3)alkyle halogéné.

Un substituant R2 préféré est choisi parmi phényle non substitué et 3-pyridyle. Phényle non substitué est plus préféré.

Préférentiellement R3 est H ou (C1-C3)alkyle, CF3, hydroxyméthyle, amino, azétidino, pyrrolidino.

Plus préférentiellement R3 est H ou un radical méthyle, hydroxyméthyle, CF3 ou amino.

5 Préférentiellement R4 est H

De manière générale, des produits de formule générale (Ia), (Ib) ou (Ic) conformes à l'invention dans lesquels L est C(O) peuvent être préparés par couplage d'un acide 1-aryl(hétéroaryl)-pyrrole-2-carboxylique, ou un acide 2-aryl(hétéroaryl)-pyrazole-3-carboxylique, de formule générale (II), dans lequel R2 R3 et R4 sont définis tels que précédemment, avec, respectivement, un dérivé de pipérazine de formule générale (IIIa) ou un dérivé de 1,2,3,6-tétrahydropyridine (IIIb), dans lesquels R1 est défini tel que précédemment, ou un dérivé de pipéridine de formule générale (IIIc), dans lequel R1 et R9 sont définis tels que précédemment selon le schéma 1 :

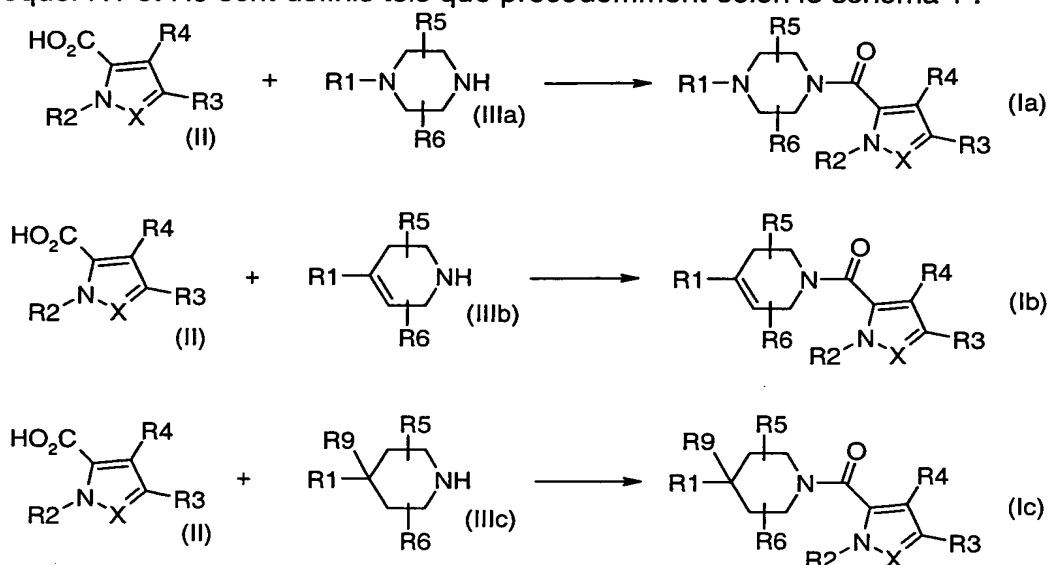


Schéma 1

Le couplage peut être effectué en utilisant les méthodes de couplage connues de l'homme de l'art, en particulier celles consistant en l'activation de l'acide de formule générale (II) sous forme de chlorure ou d'anhydride ou l'une quelconque des méthodes de couplage développées pour la synthèse peptidique.

De manière générale, des produits de formule générale (Ia), (Ib) ou (Ic) conformes à l'invention dans lesquels L est C(O) peuvent être préparés par couplage d'un ester méthylique ou éthylique d'acide 1-aryl(hétéroaryl)-pyrrole-2-carboxylique, ou d'acide 2-aryl(hétéroaryl)-pyrazole-3-carboxylique, de formule générale (II), dans lequel R2 R3 et R4 sont définis tels que précédemment, avec, respectivement, un dérivé de pipérazine de formule générale (IIIa) ou un dérivé de 1,2,3,6-tétrahydropyridine (IIIb), dans lesquels R1 est défini tel que précédemment, ou un dérivé de pipéridine de formule générale (IIIc), dans lequel R1 et R9 sont définis tels que précédemment selon le schéma 1(bis) :

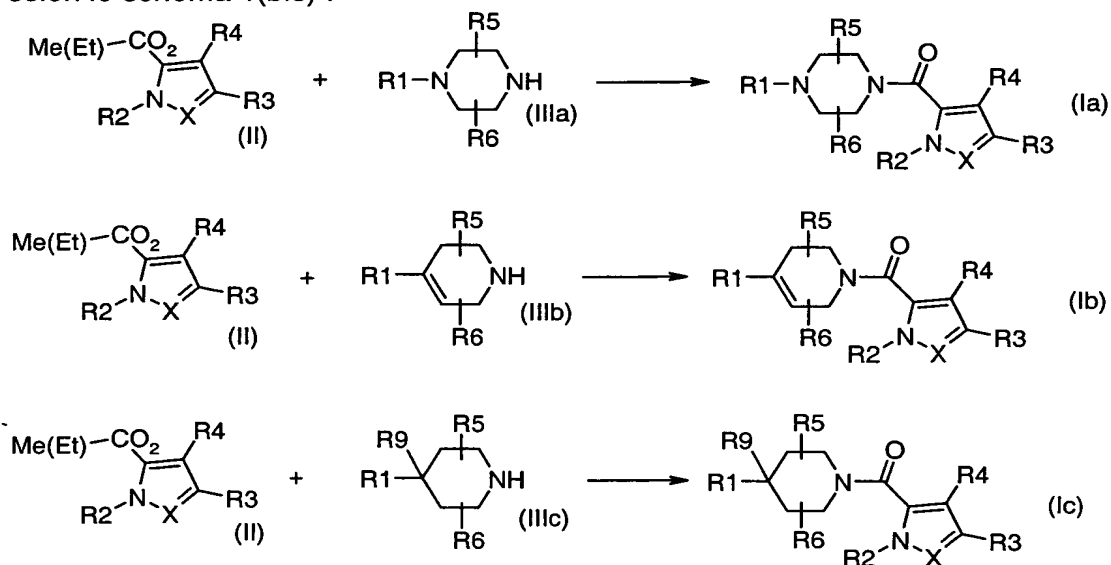


Schéma 1bis

Le couplage peut être effectué en utilisant les méthodes de couplage connues de l'homme de l'art, en particulier par activation de l'amine (IIIa) (IIIb) ou (IIIc) avec du triméthylaluminium dans les conditions décrites dans Organic Synthesis **59**, 49-53 (1980).

Les acides ou les esters, méthyliques ou éthyliques, d'acides 1-aryl(hétéroaryl)-pyrrole-2-carboxyliques ou 2-aryl(hétéroaryl)-pyrazole-3-carboxyliques de formule générale (II) peuvent être obtenus selon les méthodes connues de l'homme de l'art, en particulier l'ortho-carboxylation d'un dérivé de pyrrole ou de pyrazole suivie de la N-alkylation ou de N-arylation du pyrrole ou de ou du pyrazole selon le schéma 2, dans le cas

des pyrazoles on obtient généralement un mélange aisément séparable de produits N-1 et N-2 substitués.

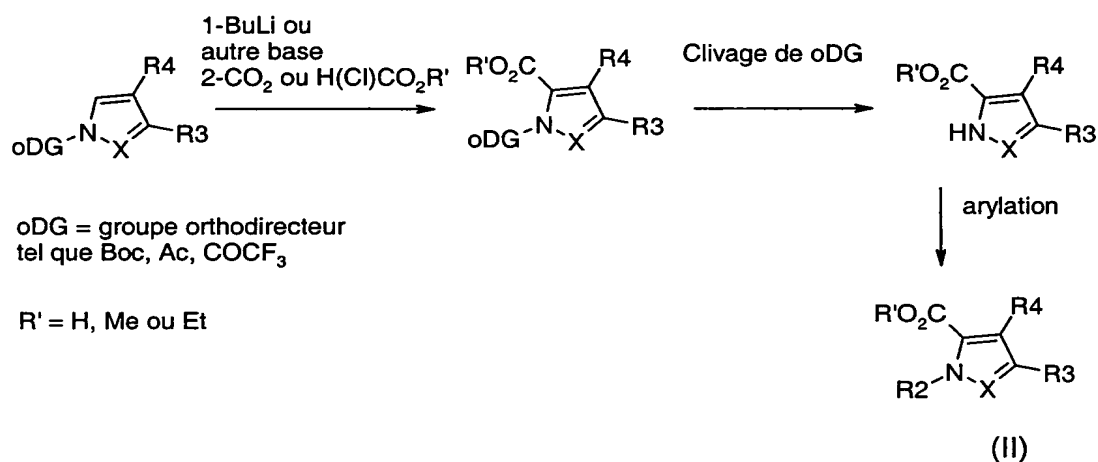


Schéma 2

- 5 Lorsque X représente un atome d'azote, l'arylation, avantageusement réalisée par couplage de type Suzuki, peut être effectuée en opérant dans les conditions décrites dans *Tetrahedron*, **55**, 12757 (1999).

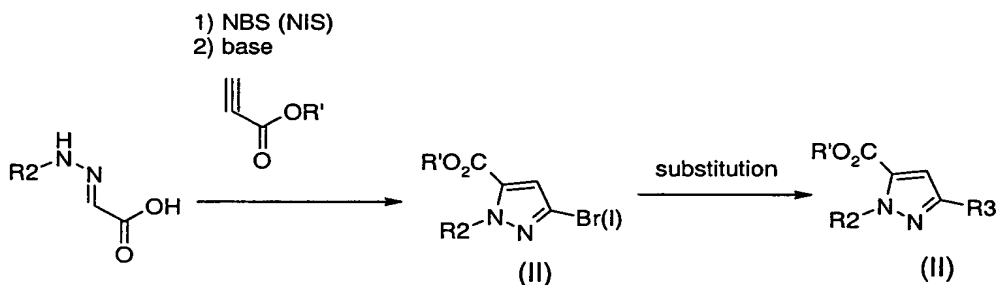
- Lorsque X représente un atome d'azote, l'arylation peut être très avantageusement réalisée en opérant dans les conditions décrites par
10 Buchwald dans *J. Amer. Chem. Soc.*, **123**, 7727 (2001), avec un halogénure d'aryle R₂-Hal, par catalyse avec de l'iodure cuivreux en présence de carbonate de césium et de 1,2-diaminocyclohexane.

- Dans le cas où R₂ représente un radical phényle, X un groupe CH et R₄ un atome d'hydrogène, il est possible d'effectuer directement l'ortho-carboxylation
15 de l'acide 1-phenyl-pyrrole-2-carboxylique en opérant selon *Tetrahedron*, **49**, 10278 (1993).

- Les groupes R₃ et/ou R₄, différents de l'atome d'hydrogène, des acides 1-aryl(hétéroaryl)-pyrrole-2-carboxyliques ou 2-aryl(hétéroaryl)-pyrazole-3-carboxyliques de formule générale (II) peuvent également être introduits sur
20 des acides 1-aryl(hétéroaryl)-pyrrole-2-carboxyliques ou 2-aryl(hétéroaryl)-pyrazole-3-carboxyliques de formule générale (II), dans lesquels R₃ et/ou R₄ représentent un atome d'hydrogène, par l'une quelconque des méthodes classiques connues de l'homme de l'art.

Parmi ces méthodes on peut citer l'halogénéation régiosélective des acides 1-aryl(hétéroaryl)-pyrrole-2-carboxyliques ou 2-aryl(hétéroaryl)-pyrazole-3-carboxyliques suivie de substitution.

Dans le cadre de l'invention, lorsque X représente un atome d'azote, la substitution d'un halogène en position 3 d'un ester d'acide 1-aryl-1H-pyrazole-5-carboxylique s'avère une méthode particulièrement avantageuse pour un préparer un dérivé de formule générale (Ia) dans lequel X représente un atome d'azote, R4 représente un atome d'hydrogène et R3 représente alkylène, alkylène substitué, alkynyle, alkynyle substitué, aryle, aryle substitué, hétéroaryle, hétéroaryle substitué, NH₂, NH-aryle, NH(R7), N(R7)(R8), NH-CO-R7, NH-CO-aryle, NH-SO₂-aryle, NH-CH₂-CO₂R7, NH-CH₂-aryle, N(R7)-N(R7)(R8), N-N=C(R7)(R8), CN, OR7, SR7, SO-R7, SO₂-R7, selon le schéma 2bis.



R' = Me ou Et

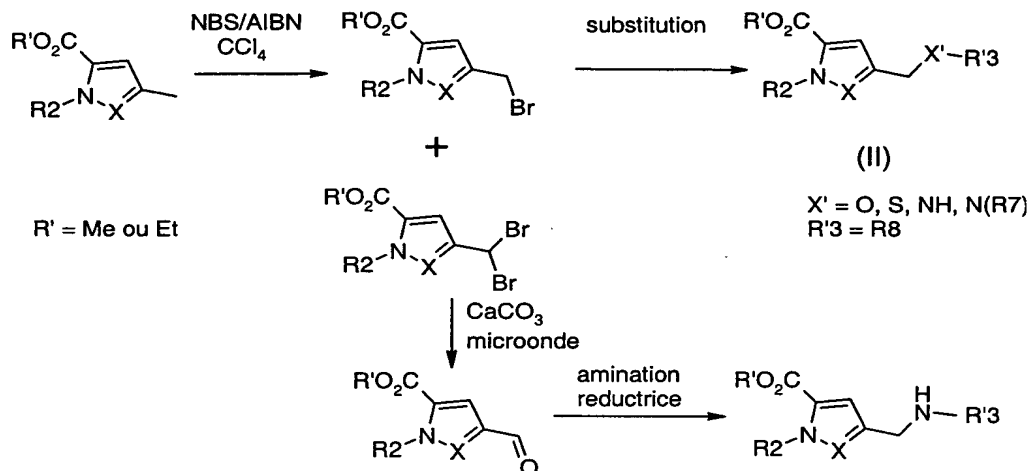
Schéma 2bis

Dans le cadre de l'invention, on utilisera en particulier la substitution de l'ester d'éthyle de l'acide 3-bromo-1-phényl-1H-pyrazole-3-carboxylique, qui peut-être préparé selon *Tetrahedron Lett.*, **40**, 2605 (1999).

Dans le cadre de l'invention, les substitutions de l'atome de brome seront avantageusement réalisées en chauffant quelques minutes à 120-150°C dans un réacteur microonde, plus particulièrement les couplages carbone-carbone de type Suzuki et Heck ou les aminations de type Buchwald.

Dans le cadre de l'invention, lorsque X représente un atome d'azote ou un radical CH, la substitution de l'atome de brome d'un radical bromométhyle en position 3 d'un ester d'acide 1-aryl-1H-pyrazole(pyrrole)-5-carboxylique s'avère une méthode particulièrement avantageuse pour un préparer un

dérivé de formule générale (Ia) dans lequel X représente un atome d'azote ou un radical CH, R4 représente un atome d'hydrogène et R3 représente un radical alkyle, selon le schéma 2ter.

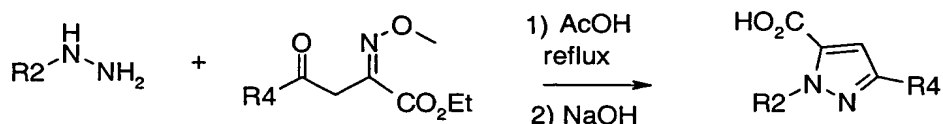


5

Schéma 2ter

Dans le cadre de l'invention, les substitutions de l'atome de brome seront avantageusement réalisées en chauffant quelques minutes à 120-150°C dans un réacteur microonde.

Dans le cas où X représente un atome d'azote, R3 un atome d'hydrogène ou un radical C1-C3 alkyle et R4 un atome d'hydrogène, il est avantageux d'utiliser la méthode de synthèse des acides 2-aryl(hétéroaryl)pyrazole-3-carboxyliques décrite dans *J. Het. Chem.*, **30**, 307 (1993), à partir des aryl(hétéroaryl)hydrazines, en opérant selon le schéma 3 :



15

Schéma 3

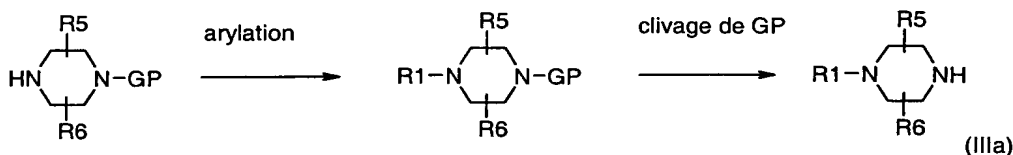
A partir d'aryl(hétéroaryl)hydrazines, on peut également avantageusement préparer des esters 2-aryl(hétéroaryl)pyrazole-3-carboxyliques, en opérant selon *J. Het. Chem.*, **36**, 217 (1999), qui seront ensuite saponifiés en acides correspondants.

Une autre méthode de synthèse d'esters 2-aryl(hétéroaryl)pyrazole-3-carboxyliques, particulièrement avantageuse dans le cadre de l'invention, met en œuvre des réactions de cycloaddition, suivie d'oxydation de l'adduit intermédiaire obtenu par du chloranile, d'aryl(hétéroaryl)hydrazones avec un propiolate en opérant selon *Tetrahedron*, **36**, 887 (1980).

Une autre méthode de synthèse d'esters d'acide 1-aryl(hétéroaryl)pyrrole-5-carboxylique, particulièrement avantageuse dans le cadre de l'invention, met en œuvre la réaction d'une aryl(hétéroaryl)amine avec le 2,5-diméthoxy-tétrahydrofurane en opérant selon *Heterocycles*, **53**, 2160 (2000).

10 Les dérivés de pipérazine de formule générale (IIIa), dans lesquels R1, R5 et R6 sont définis comme précédemment, sont soit commerciaux, soit préparés selon les méthodes classiques connues de l'homme de l'art.

Parmi ces méthodes, la N1-aryl(hétéroaryl)ation, selon le schéma 4, de pipérazines porteuses d'un groupement protecteur sur l'azote 4, est
15 particulièrement avantageuse dans le cadre de l'invention :



GP = Boc, Ac, Cbz, Bn ...

Schéma 4

La réaction d'aryl(hétéroaryl)ation des pipérazines, généralement de type Hartwig / Büchwald, peut être effectuée en opérant dans les conditions
20 décrites dans *Biorg. Med. Chem. Lett.*, **11**, 1375 (2001) ou dans *Biorg. Med. Chem.*, **10**, 3817 (2002).

Une autre méthode de synthèse d'aryl(hétéroaryl)pipérazines, particulièrement avantageuse dans le cadre de l'invention, lorsque R5 et R6 représentent des atomes d'hydrogène, consiste en la réaction d'une
25 aryl(hétéroaryl)amine avec une bis (2-hydroxy- ou 2-halo-éthyl)amine, à température supérieure à 100-120°C selon le schéma 5 :

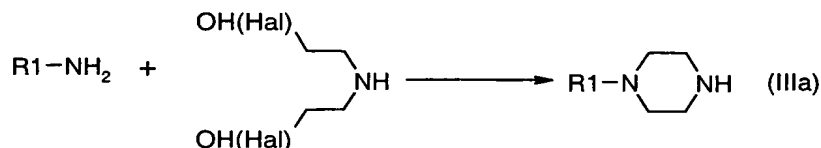


Schéma 5

Il est particulièrement avantageux d'opérer en présence de micro-ondes dans les conditions décrites dans *Synth. Comm.*, 28, 1175 (1998) ou dans *Tetrahedron Lett*, **38**, 6875 (1997).

- 5 Les dérivés de 1,2,3,6-tétrahydropyridine (IIIb), dans lesquels R1, R5 et R6 sont définis comme précédemment, sont soit commerciaux, soit préparés selon les méthodes classiques connues de l'homme de l'art.
- Parmi ces méthodes, l'action, selon le schéma 6, d'un dérivé organométallique d'aryle(hétéroaryle), tel qu'un organomagnésien, un
 10 organolithien à un organocérique, sur un dérivé de pipéridin-4-one dont l'atome d'azote est substitué par un groupement protecteur, est particulièrement avantageuse.

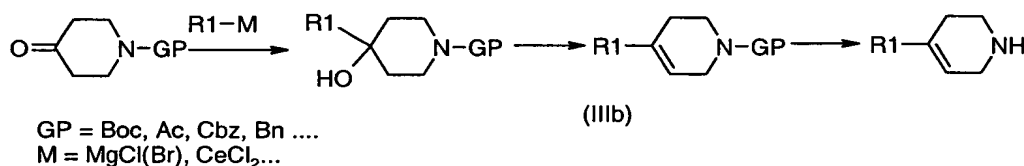


Schéma 6

- 15 On peut en particulier opérer dans les conditions décrites dans *J. Med. Chem.*, **38**, 1998 (1995) ou dans E.P. 306764 ou dans *J. Med. Chem.*, **28**, 311 (1985)
- Lorsque R5 et R6 représentent des atomes d'hydrogène, le couplage de type Suzuki de l'ester pinacolique de l'acide N-Boc 1,2,3,6-tétrahydropyridyl-4-
 20 boronique avec un halogénure, de préférence un bromure ou un iodure, d'aryle ou d'hétéroaryle, dans les conditions décrites dans *Tetrahedron Lett*, **41**, 3705 (2000), selon le schéma 7, est particulièrement avantageux dans le cadre de l'invention: Il est entendu que le groupement protecteur Boc peut être remplacé par tout autre groupement protecteur compatible avec les
 25 conditions de la réaction et que l'ester boronique de pinacol peut également être remplacé par tout autre dérivé boronique, acide ou ester, compatible avec lesdites conditions.

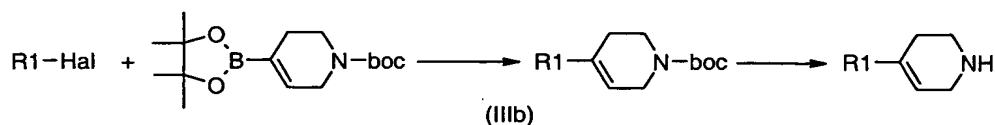


Schéma 7

Les dérivés de pipéridine, dans lesquels R1, R6, R7 et R9 sont définis comme précédemment sont préparés selon les méthodes classiques connues de l'homme de l'art.

5 Parmi ces méthodes, l'action, selon le schéma 8, d'un dérivé organométallique d'alkyle, tel qu'un organomagnésien, un organolithien à un organocérique, sur un dérivé de pipéridin-4-one dont l'atome d'azote est substitué par un groupement protecteur, suivie de l'action d'un dérivé d'aryle ou d'hétéroaryle en présence d'un catalyseur acide, de type acide de Lewis ou superacide selon Olah, est particulièrement avantageuse dans le cadre de l'invention.

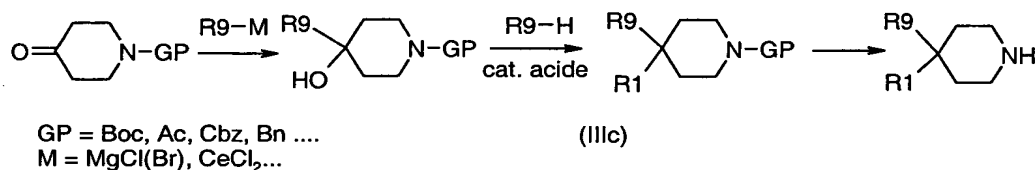


Schéma 8

15 On peut en particulier opérer dans les conditions décrites dans *J. Med. Chem.*, **41**, 5320 (1998) ou dans *Tetrahedron Lett.*, **41**, 8853 (2000).

De manière générale, des produits de formule générale (Ia), (Ib) ou (Ic) conformes à l'invention dans lesquels L est CH₂ peuvent être préparés par réduction d'un composé de formule générale respectivement (Ia), (Ib) ou (Ic), dans lequel L est C(O), par l'une quelconque des méthodes de réduction connues de l'homme de l'art, comme par exemple les méthodes de Clemmensen ou Wolff-Kishner, en opérant selon le schéma 9 :

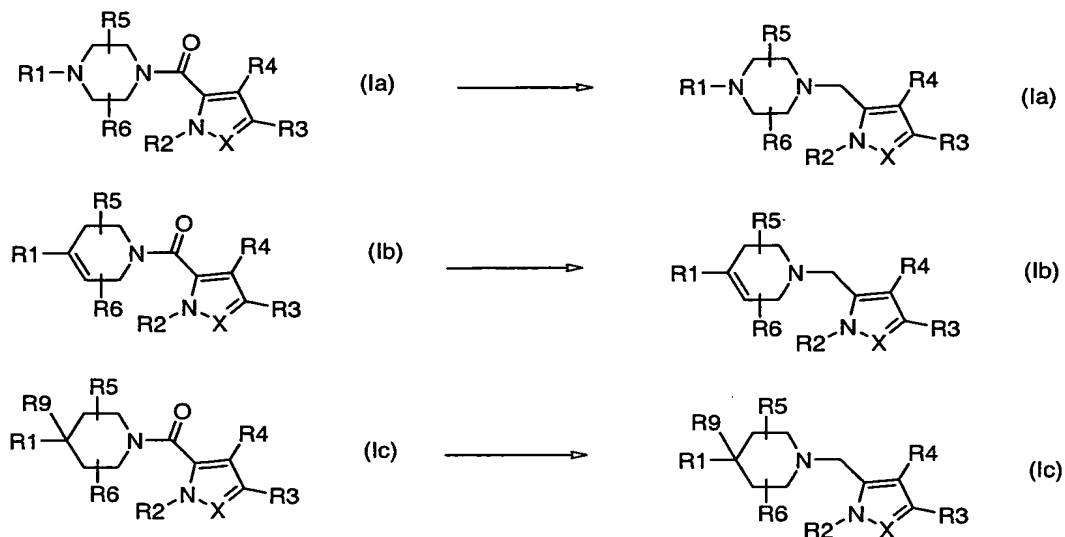


Schéma 9

- De manière générale, des produits de formule générale (Ia), (Ib) ou (Ic) conformes à l'invention dans lesquels L est CH₂ peuvent également être préparés à partir des esters des produits de formule générale (II), en utilisant les diverses méthodes connues de l'homme de l'art, selon les séquences réactionnelles du schéma 10 :

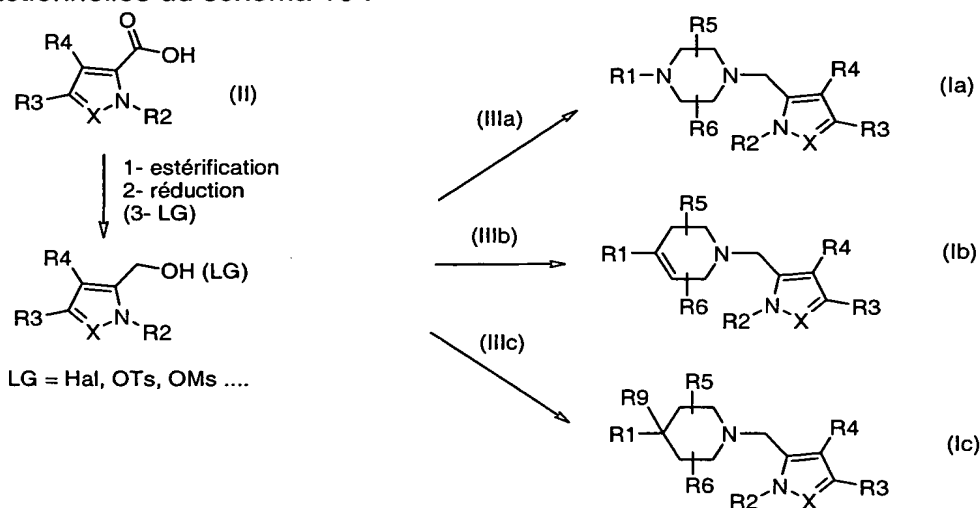
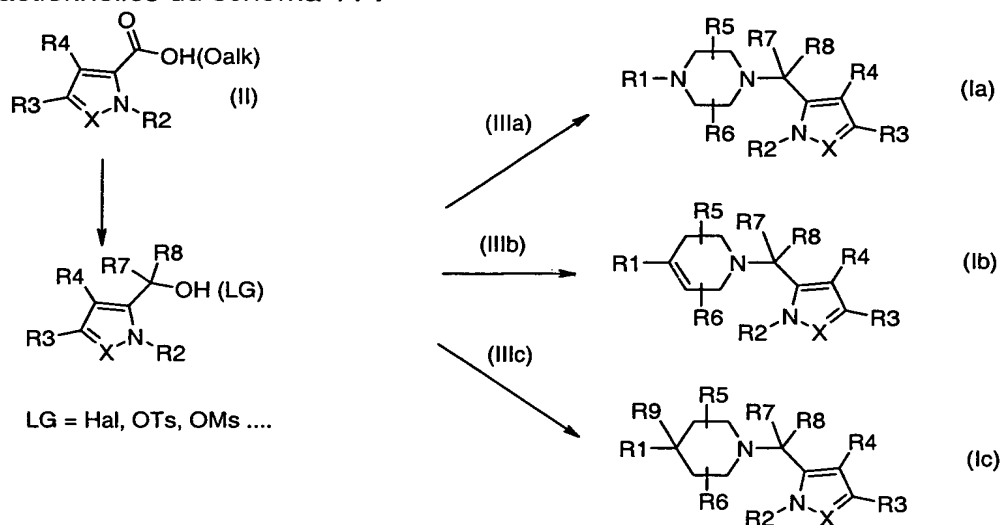


Schéma 10

- 10 De manière générale, des produits de formule générale (Ia), (Ib) ou (Ic) conformes à l'invention dans lesquels L est CR₇R₈, avec R₇ et/ou R₈ différents de l'atome d'hydrogène, peuvent également être préparés à partir

des produits de formule générale (II), ou de leurs esters, en utilisant les diverses méthodes connues de l'homme de l'art, selon les séquences réactionnelles du schéma 11 :



5

Schéma 11

De manière générale, des produits de formule générale (Ia), (Ib) ou (Ic) conformes à l'invention dans lesquels L est C(S) peuvent être préparés par thionation d'un composé de formule générale respectivement (Ia), (Ib) ou (Ic), dans lequel L est C(O), par l'une quelconque des méthodes de réduction connues de l'homme de l'art, en opérant selon le schéma 12 :

10

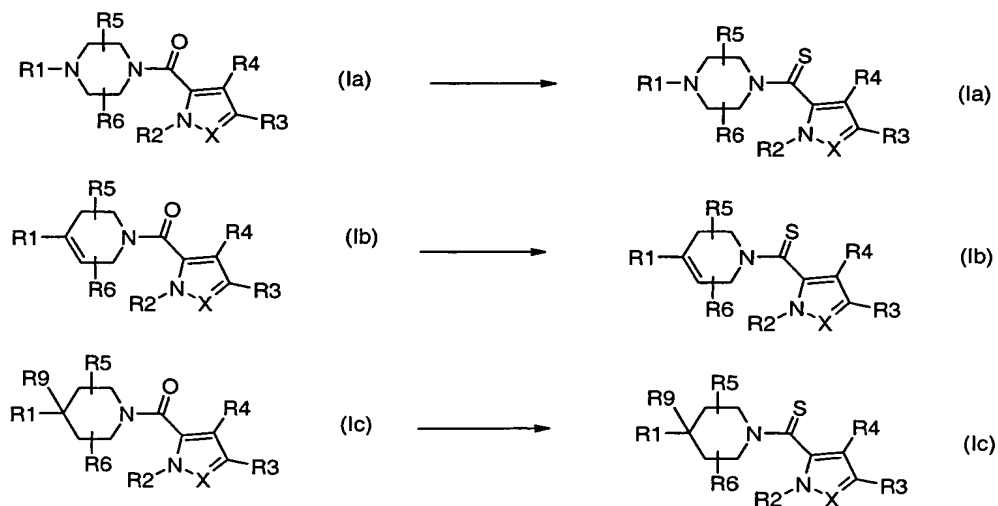
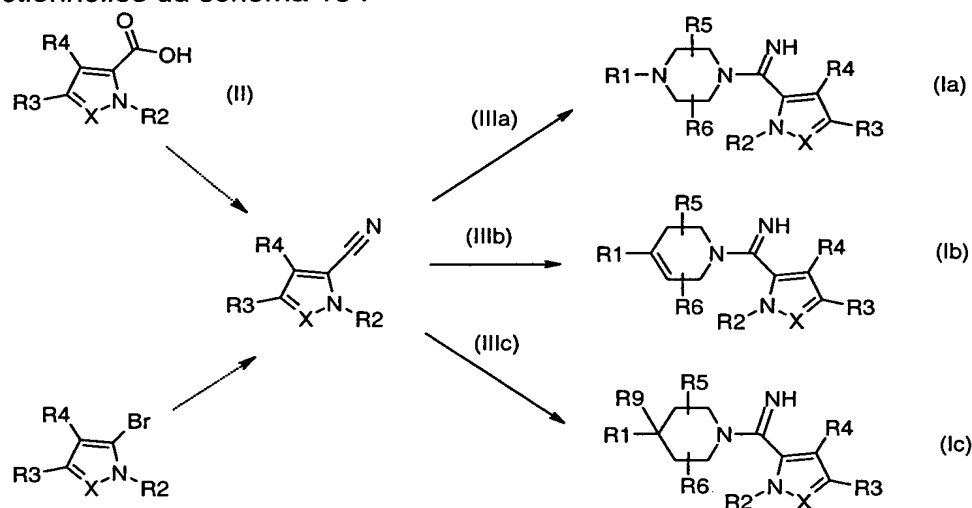


Schéma 12

Il est particulièrement avantageux dans le cadre de l'invention d'effectuer la thionation à l'aide du réactif de Lawesson, en opérant selon *Bull. Soc. Chim. Belg.*, **87**, 293 (1978).

De manière générale, des produits de formule générale (Ia), (Ib) ou (Ic) conformes à l'invention dans lesquels L est C(NH) peuvent être préparés à partir des nitriles dérivés des produits de formule générale (II), en utilisant les diverses méthodes connues de l'homme de l'art, selon les séquences réactionnelles du schéma 13 :



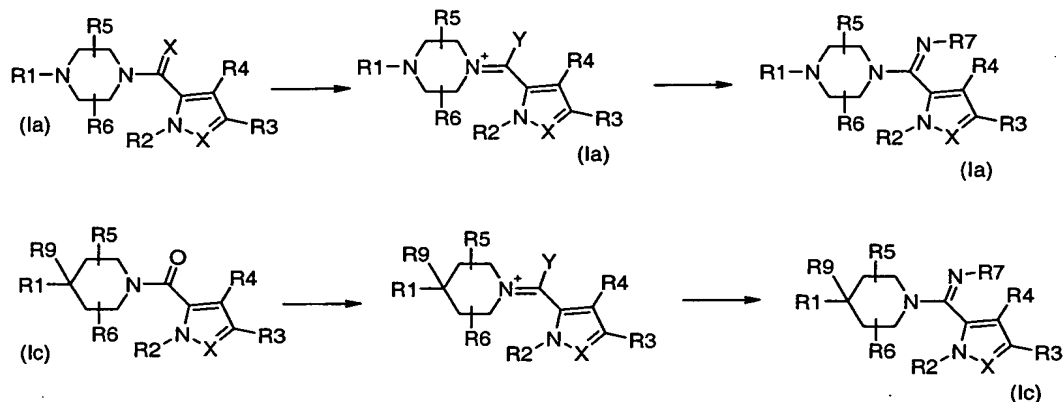


Schéma 14

Dans le cadre de l'invention lorsque X est un atome d'oxygène, il est particulièrement avantageux de faire réagir successivement le chlorure d'oxalyle, ce qui conduit à un intermédiaire dans lequel Y est un atome de chlore, puis une amine R7-NH₂, en opérant selon *Pol. J.Chem.*, **58**, 117 (1984) et dans le cas où X est un atome de soufre de faire réagir d'abord l'iodure de méthyle, ce qui conduit à un intermédiaire dans lequel Y est un radical méthylthio, puis une amine R7-NH₂, en opérant selon *Eur. J. Med. Chem.*, **12**, 365 (1977).

De manière plus spécifique et plus particulièrement avantageuse dans le cadre de l'invention, des produits de formule générale (Ia) conformes à l'invention dans lesquels L est C(O), X est N, R3 est méthyle, R6 et R7 sont H, R1 et R2 sont comme définis précédemment, peuvent être préparés par couplage entre un acide 1-phényl-pyrazole-3-carboxylique, et un dérivé de pipérazine selon le schéma réactionnel 15 :

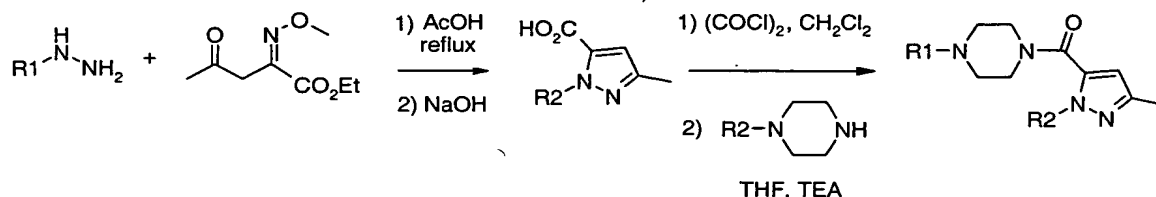


Schéma 15

Dans ce schéma, une phénylhydrazine, éventuellement sous forme salifiée, est condensée sur une α-méthoxyoxime d'un α,γ-dicétoester en milieu acide pour produire un mélange d'acides 5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazole-3-

- carboxylique et 5-méthyl-1-phényl-1H-pyrazole-3-carboxylique. L'acide 5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazole-3-carboxylique est isolé puis engagé dans une réaction d'amidification entre la fonction carboxylique préalablement activée du pyrazole et une amine telle qu'une 4-aryl-pipérazine en milieu basique pour aboutir à un produit conforme à l'invention.
- Les acides 5-alkyl-2-phényl-2H-pyrazole-3-carboxylique et 5-alkyl-1-phényl-1H-pyrazole-3-carboxylique peuvent être obtenus et isolés dans les conditions décrites par Ashton, dans *J. Het. Chem.*, **30**, 307 (1993).

- De manière plus spécifique et plus particulièrement avantageuse dans le cadre de l'invention, des produits conformes à l'invention peuvent également être préparés sur phase solide, selon le schéma réactionnel 16 :

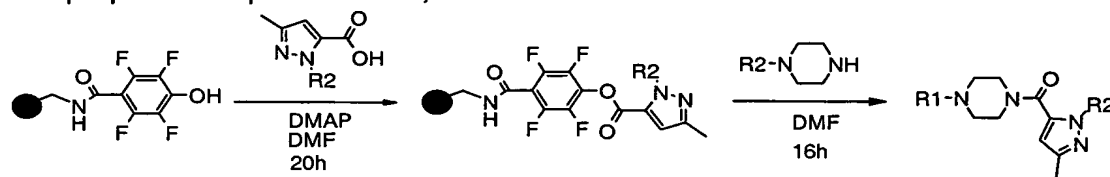


Schéma 16

- De manière plus spécifique et plus particulièrement avantageuse dans le cadre de l'invention, des produits de formule générale (Ia) conformes à l'invention dans lesquels L est C(O), X est N, R3 est différent de H ou de méthyle, R6 et R7 sont H, R1 et R2 sont comme définis précédemment, peuvent être préparés à partir d'un produit de formule générale (Ia) dans lequel R3 est un atome de brome ou un radical bromométhyl ou un radical formyle selon les schémas réactionnel 17, 18 et 19:

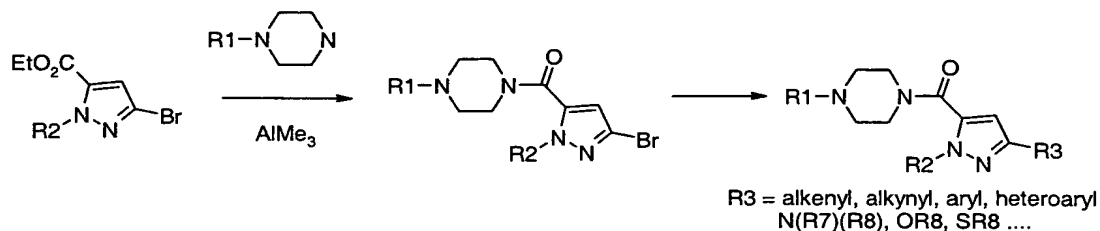


Schéma 17

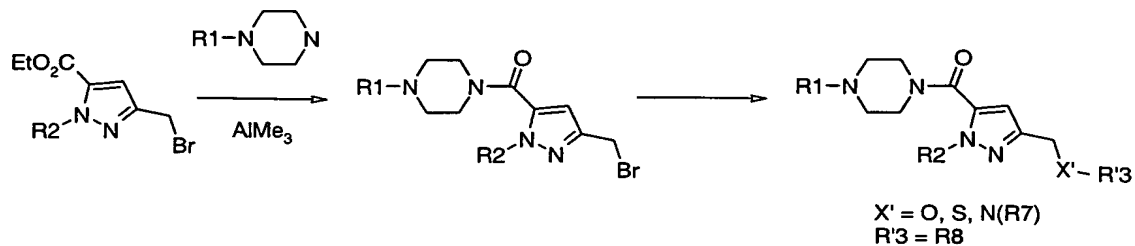


Schéma 18

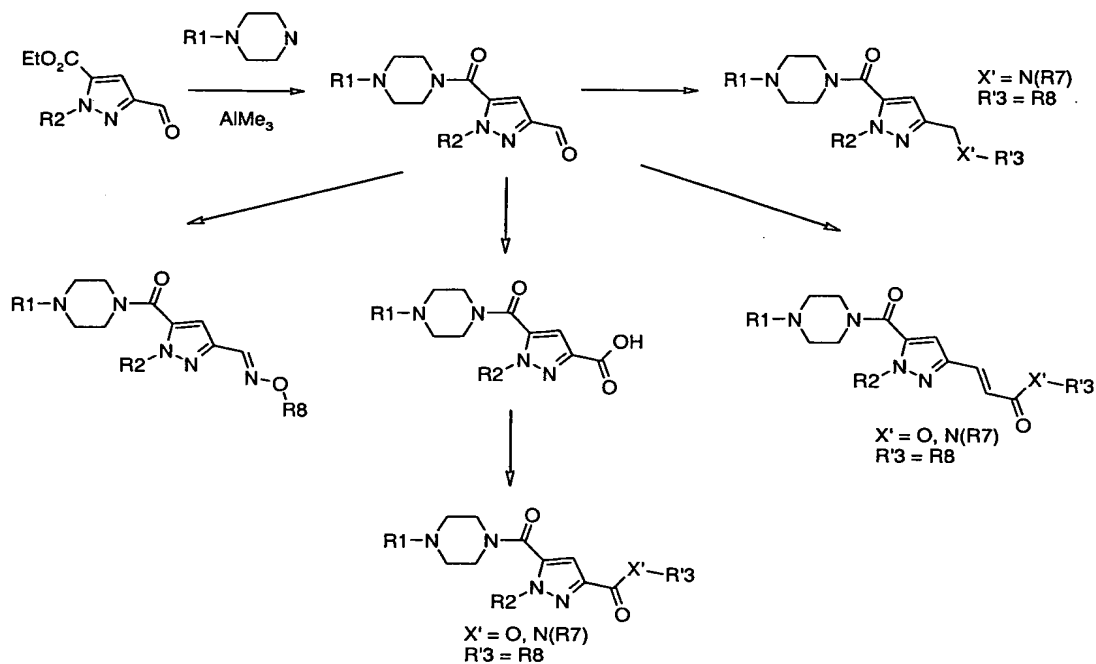


Schéma 19

- 5 Il est également avantageux, dans le cadre de l'invention, de modifier au stade(s) final (finaux) de la synthèse, les substitutants portés par les radicaux R1 et/ou R2, qui représentent des groupes aryles ou hétéroaryles substitués, par les méthodes classiques connues de l'homme de l'art ; comme, à titre non limitatif, la réduction d'un radical nitro en radical amino, l'alkylation d'un radical phénol ou thiophénol en éther ou thioéther de phénol, l'hydrolyse d'un radical cyano en radical carboxy ou carboxamide, l'acylation d'un radical amino en amide, l'esterification ou l'amidification d'un radical carboxy.
- 10

Les méthodes générales de synthèse présentées dans les schémas 1 à 16 illustrent, à titre non limitatif, les préparations possibles des composés de

l'invention. De nombreuses autres voies de synthèse peuvent être utilisées, en particulier celles décrites dans :

Comprehensive Heterocyclic Chemistry, **5 (Part 4A)** , par A. Katritsky et al. (Pergamon Press) ;

5 *Advanced Organic Chemistry 'Progress in Pyrazole Chemistry'*, **6**, 347-429 (1966) par A.N. Kost et al ;

Journal of Heterocyclic Chemistry "Synthesis of Pyrazoles and condensed Pyrazoles", **36**, 321-332 (1999) par M. Kenzi et al ;

10 *Organic Chemistry "The Chemistry of pyrroles"*, **34** (1977) par A.R. Jones et al (Academic Press) ;

Organic Chemistry in Monographs "Chemistry of Pyrroles", **15** (1974) par A. Gossauer (Springer Verlag).

Les exemples ci-dessous illustrent, à titre non limitatif, les produits de l'invention.

15 Conditions générales :

1. Les réactions utilisant les micro-ondes ont été effectuées sur un appareil Personal Chemistry Emrys™ Optimizer dans des Emrys™ process vials de 0,5-2,0 ml ou 2,0-5,0 ml.

20 2. Sauf conditions particulières explicitement décrites – comme par exemple pour les produits de la librairie exemple 3 – les analyses LC/MS sont effectuées dans les conditions ci-dessous :

- colonne X Terra RP₁₈ 2,1x50 mm 3,5 µm

- four 40°C, débit = 0,7 ml/min, volume d'injection V = 10 µl

-éluant A : H₂O + 0.1% HCOOH pH = 2 B : CH₃CN

25 temps (min) A% B%

0,0 95 5

5,0 5 95

6,5 5 95

7,0 95 5

30 9,0 95 5

- détection SM/ES modes positif et négatif CV = 50V, m/z 50-1500

DAD λ = 200 à 400 nm

35 ELSD T évaporation = 75°C, T nébulisation = 80°C, débit = 1 l/min

3. Sauf conditions particulières explicitement décrites les purifications par LC/MS préparatives sont effectuées dans les conditions ci-dessous :

- colonne X Terra RP₁₈ 30x100 mm 5 μ m

-éluants :

- 5 i) pH = 5 A : solution aqueuse 20 mM
d'hydrogénocarbonate d'ammonium + HCOOH (jusqu'à pH = 5) /
B : CH₃CN, ou
ii) pH = 9 A : solution aqueuse 20 mM
d'hydrogénocarbonate d'ammonium + ammoniacque (jusqu'à pH =
10 9) / B : CH₃CN

- temps (min)	débit (ml/min)	A%	B%
0,0	10	70	30
3,0	30	50	50
4,0	30	40	60
15 11,0	30	0	100
12,5	30	0	100
12,9	20	0	100

- détection : SM/ES modes positif et négatif CV = 20V, m/z 100-1100

20 **Exemple 1**

[4-(3-chloro-phényl)-pipérazin-1-yl]-(5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-méthanone

A une solution de 387 mg d'acide 5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazole-3-carboxylique, qui peut être obtenu selon *J. Het. Chem.*, **30**, 307 (1993). dans
25 4 mL de dichlorométhane, est additionnée à 0°C, une solution de 250 μ L de chlorure d'oxalyle dans 1 mL de dichlorométhane. A ce mélange réactionnel est ajoutée une goutte de diméthylformamide. Après 3 heures d'agitation à une température proche de 20°C, le mélange réactionnel est concentré à sec, repris dans 5 mL de tétrahydrofurane puis additionné lentement à une
30 solution de 413 mg de 1-(3-chlorophényl)-pipérazine et 402 μ L de triéthylamine dans 5 mL de tétrahydrofurane.

Après 18 heures d'agitation à température ambiante, le mélange réactionnel est concentré à sec. La pâte brune obtenue est reprise dans 20 mL d'acétate d'éthyle, puis lavée 3 fois par 10 mL d'eau distillée. La phase organique est
35 séchée sur du sulfate de magnésium puis concentrée à sec sous pression

réduite. Après purification sur silice (éluant cyclohexane / acétate d'éthyle), 402 mg de [4-(3-chloro-phényl)-pipérazin-1-yl]-(5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-méthanone sont recueillis sous forme d'une poudre blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :

5 Spectre IR (KBr): 2835; 1634; 1593; 1500; 1445; 1236; 1003; 944; 762 et 692 cm^{-1}

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, δ en ppm) : 2,30 (s : 3H) ; 2,88 (mt : 2H) ; 3,17 (mt : 2H) ; 3,36 (mt : 2H) ; 3,69 (mt : 2H) ; 6,53 (s : 1H) ; 6,83 (dd, J = 8 et 1,5 Hz : 1H) ; 6,86 (dd, J = 8 et 1,5 Hz : 1H) ; 6,92 (t, 10 J = 1,5 Hz : 1H) ; 7,23 (t, J = 8 Hz : 1H) ; 7,36 (tt, J = 7 et 2 Hz : 1H) ; de 7,40 à 7,55 (mt : 4H).

Exemple 2

[4-(3,4-diméthyl-phényl)-pipérazin-1-yl]-(5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-méthanone

15 En procédant de façon similaire à la synthèse du [4-(3-chloro-phényl)-pipérazin-1-yl]-(5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-méthanone, mais en remplaçant la 1-(3-chlorophényl)-pipérazine par 400 mg de 1-(3,4-diméthylphényl)-pipérazine, 285 mg de [4-(3,4-diméthyl-phényl)-pipérazin-1-yl]-(5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-méthanone sont obtenus sous forme 20 d'un solide jaune pâle dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre IR (CCl_4): 2921; 2862; 2819; 1646; 1504; 1473; 1446; 1365; 1236; 1002 et 692 cm^{-1}

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, δ en ppm) : 2,12 (s : 3H) ; 2,17 (s : 3H) ; 2,30 (s : 3H) ; 2,71 (mt : 2H) ; 3,01 (mt : 2H) ; de 3,25 à 25 3,40 (mt : 2H) ; 3,68 (mt : 2H) ; 6,52 (s : 1H) ; 6,59 (dd, J = 8 et 2 Hz : 1H) ; 6,70 (d, J = 2 Hz : 1H) ; 6,97 (d, J = 8 Hz : 1H) ; 7,36 (tt, J = 7 et 2 Hz : 1H) ; de 7,40 à 7,55 (mt : 4H).

Exemple 3

L'exemple 3 ci-après présente une application de l'utilisation de la voie de 30 synthèse générale présentée sur le schéma 16. Dans ce cas, la N-phényl-pipérazine et l'acide 5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazole-3-carboxylique peuvent être substitués par des radicaux tels que définis précédemment, pour l'obtention de produits conformes à l'invention.

Synthèse de la librairie

- A une suspension de 50 mg de résine tétrafluorophényle (IRORI, unisphère 200 ; substitution 0,99 mmol/g), dans 0,6 mL de diméthylformamide sont ajoutés 100 μ L d'une solution molaire de N,N-diisopropylcarbodiimide dans le DMF, 100 μ L d'une solution décimolaire de N-Diméthylaminopyridine dans le
- 5 DMF, puis enfin 200 μ L d'une solution à 0,5 mol/L dans le DMF des acides pyrazoles correspondants. Les mélanges réactionnels sont laissés agiter à température ambiante pendant 18 heures puis filtrés. Les résines sont alors lavées 3 fois par 1 mL de DMF puis alternativement 4 fois par 1 mL de CH₂Cl₂ et 4 fois par 1 mL de méthanol puis enfin 2 fois par 1 mL de CH₂Cl₂.
- 10 Les résines sont séchées à l'air ambiant.
- Une solution contenant 0,5 mol/L de phénylpipérazine substituée, et 0,75 mol/L de triéthylamine, est ajoutée à une suspension de 50 mg de résine préalablement obtenue dans 0,9 mL de diméthylformamide. Le milieu réactionnel est maintenu sous agitation pendant 18 heures puis filtré. La
- 15 résine résiduelle est lavée 2 fois par 0,5 mL de diméthylformamide. Le filtrat est concentré à sec et les huiles obtenues sont purifiées par chromatographie liquide haute performance couplée à un spectromètre de masse (LC/MS).

Purification par LC/MS

- Les produits ont été purifiés par LC/MS en utilisant un système Waters
- 20 FractionsLynx composé d'une pompe à gradient Waters modèle 600, d'une pompe de régénération Waters modèle 515, d'une pompe de dilution Waters Reagent Manager, d'un auto-injecteur Waters modèle 2700, de deux vannes Rheodyne modèle LabPro, d'un détecteur à barrette de diodes Waters modèle 996, d'un spectromètre de masse Waters modèle ZMD et d'un
- 25 collecteur de fractions Gilson modèle 204. Le système était contrôlé par le logiciel Waters FractionLynx. La séparation a été effectuée alternativement sur deux colonnes Waters Symmetry (C₁₈, 5 μ M, 19x50 mm, référence catalogue 186000210), une colonne étant en cours de régénération par un mélange eau/acétonitrile 95/5 (v/v) contenant 0,07 % (v/v) d'acide
- 30 trifluoroacétique, pendant que l'autre colonne était en cours de séparation. L'élution des colonnes a été effectuée en utilisant un gradient linéaire de 5 à 95% d'acétonitrile contenant 0,07 % (v/v) d'acide trifluoroacétique dans l'eau contenant 0,07 % (v/v) d'acide trifluoroacétique, à un débit de 10 mL/mn. A la sortie de la colonne de séparation, un millième de l'effluent est séparé par un
- 35 LC Packing Accurate, dilué à l'alcool méthylique à un débit de 0,5 mL/mn et envoyé vers les détecteurs, à raison de 75 % vers le détecteur à barrette de

diodes, et les 25 % restants vers le spectromètre de masse. Le reste de l'effluent (999/1000) est envoyé vers le collecteur de fractions où le flux est éliminé tant que la masse du produit attendu n'est pas détectée par le logiciel FractionLynx. Les formules moléculaires des produits attendus sont fournies

5 au logiciel FractionLynx qui déclenche la collecte du produit quand le signal de masse détecté correspond à l'ion $[M+H]^+$ et/ou au $[M+Na]^+$. Dans certains cas, dépendant des résultats de LC/MS analytique, quand un ion intense correspondant à $[M+2H]^{++}$ a été détecté, la valeur correspondant à la moitié de la masse moléculaire calculée ($MW/2$) est aussi fournie au logiciel

10 FractionLynx. Dans ces conditions, la collecte est aussi déclenchée quand le signal de masse de l'ion $[M+2H]^{++}$ et/ou $[M+Na+H]^{++}$ sont détectés. Les produits ont été collectés en tube de verre tarés. Après collecte, les solvants ont été évaporés, dans un évaporateur centrifuge Savant AES 2000 ou Genevac HT8 et les masses de produits ont été déterminées par pesée des

15 tubes après évaporation des solvants.

Les analyses LC/MS ont été réalisées sur un appareil Micromass modèle LCT relié à un appareil HP 1100. L'abondance des produits a été mesurée à l'aide d'un détecteur à barrette de diodes HP G1315A sur une gamme d'onde de 200-600 nm et un détecteur à dispersion de lumière Sedex 65.

20 L'acquisition des spectres de masses Mass spectra a été réalisée sur une gamme de 180 à 800. Les données ont été analysées en utilisant le logiciel Micromass MassLynx. La séparation a été effectuée sur une colonne Hypersil BDS C18, 3 μ m (50 x 4.6 mm), en éluant par un gradient linéaire de 5 à 90 % d'acétonitrile contenant 0,05 % (v/v) d'acide trifluoroacétique (TFA) dans l'eau

25 contenant 0,05 % (v/v) TFA en 3,5 mn à un débit de 1 mL/mn. Le temps total d'analyse, incluant la période de rééquilibration de la colonne, est de 7 mn.

Les produits des exemples 3/1 à 3/153 ont été obtenus en utilisant un protocole selon l'exemple 3.

Exemple 4

30 (4-phényl-1,2,3,6-tétrahydro-pyridin-1-yl)-(5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-méthanone

A une solution de 300 mg d'acide 5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazole-3-carboxylique, qui peut être obtenu selon *J. Het. Chem.*, **30**, 307 (1993) dans 15 mL de dichlorométhane, sont ajoutés 316 mg de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide (EDCI) et 20 mg d'hydrate de

35

- 1-hydroxybenzotriazole (HOBt). Après 10 minutes d'agitation à température ambiante, sont ajoutés 230 μ L de triéthylamine (TEA) et 323 mg de chlorhydrate de 4-phényl-1,2,3,6-tétrahydropyridine puis ce mélange réactionnel est agité pendant 36 heures à température ambiante. Après
- 5 addition de 10 mL d'eau, la phase organique est décantée, puis lavée à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée sous pression réduite. Après purification par flash-chromatographie sur colonne de silice (60 ; 35-70 μ M), en éluant par un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (75/25 en volumes), on obtient 300 mg de (4-phényl-1,2,3,6-tétrahydro-pyridin-1-yl)-(5-
- 10 méthyl-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-méthanone, sous forme d'une meringue blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :

Point de fusion (Kofler) = 68°C

Spectre de masse (EI) : m/z = 343 (M^+)

Exemple 5

- 15 [4-(3-chlorophényl)-pipérazin-1-yl]-(2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-méthanone
On procède de façon similaire à l'exemple 1, mais à partir de 500 mg d'acide 2-phényl-2H-pyrazol-5-yl-carboxylique, qui peut être préparé selon *Heterocycles*, **23**, 943 (1985), de 575 mg de 1-(3-chlorophényl)-pipérazine et de 342 μ L de chlorure d'oxalyle dans 20 mL de dichlorométhane pour obtenir,
- 20 après purification par flash-chromatographie sur colonne de silice (60 ; 35-70 μ M), en éluant par un mélange de dichlorométhane et de méthanol (98/2 en volumes), 680 mg de [4-(3-chlorophényl)-pipérazin-1-yl]-(2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-méthanone, sous forme d'une huile jaune pâle très visqueuse dont les caractéristiques sont les suivantes :
- 25 Spectre de masse (EI) : m/z = 366 (M^+)

Exemple 6

- [4-(3-chlorophényl)-pipérazin-1-yl]-(1-phényl-1H-pyrrol-2-yl)-méthanone
On procède de façon similaire à l'exemple 1, mais à partir de 187 mg d'acide 1-phényl-1H-pyrrol-2-yl-carboxylique, qui peut être préparé selon *Tetrahedron*,
- 30 **49**, 10271 (1993), de 216 mg de 1-(3-chlorophényl)-pipérazine et de 128 μ L de chlorure d'oxalyle dans 20 mL de dichlorométhane pour obtenir, après purification par flash-chromatographie sur colonne de silice (60 ; 35-70 μ M), en éluant par un mélange de dichlorométhane et de méthanol (98/2 en volumes) puis recristallisation dans l'oxydode diisopropyle, 200 mg de [4-(3-

chlorophényl)-pipérazin-1-yl]-(1-phenyl-1H-pyrrol-2-yl)-méthanone, sous forme de cristaux blancs dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre de masse (EI) : $m/z = 365$ (M^+)

Point de fusion (Kofler) = 105°C

5 **Exemple E2**

[4-(3,5-dichloro-phényl)-pipérazin-1-yl]-(5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-méthanone

En procédant de façon similaire à la synthèse du [4-(3-chloro-phényl)-pipérazin-1-yl]-(5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-méthanone (exemple1), mais en remplaçant la 1-(3-chlorophényl)-pipérazine par 486 mg de 1-(3,5-dichlorophényl)-pipérazine, on obtient 147 mg de [4-(3,5-dichlorophényl)-pipérazin-1-yl]-(5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-méthanone, sous forme d'un solide blanc dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre IR (KBr) : 2924; 2852; 1629; 1587; 1554; 1502; 1463; 1288; 1241; 982; 963; 794; 764; 691 et 672 cm^{-1}

Spectre de R.M.N. ^1H (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d_6 , δ en ppm) : 2,31 (s : 3H) ; 2,98 (mf : 2H) ; 3,25 (mf : 2H) ; 3,37 (mf : 2H) ; 3,67 (mf : 2H) ; 6,54 (s : 1H) ; de 6,85 à 7,00 (mt : 3H) ; 7,37 (tt, $J = 7,5$ et $1,5$ Hz : 1H) ; 7,45 (d large, $J = 7,5$ Hz : 2H) ; 7,50 (t large, $J = 7,5$ Hz : 2H).

20 **Exemple E3**

[4-(3-Diméthylamino-phényl)-pipérazin-1-yl]-(5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-méthanone.

Etape 1 : A une solution de 1,2 g de N,N-diméthyl-benzène-1,3-diamine, qui peut être obtenu selon *J. Org. Chem.*, **57**, 5254 (1992), dans 15 mL de n-butanol, sont ajoutés 1,6 g de chlorhydrate de bis-(2-chloroéthyl)amine et 2,86 g de carbonate de sodium. Après 18 heures de chauffage au reflux, sont ajoutés 50 mL de dichlorométhane et 40 mL d'eau, la phase organique est décantée, puis lavée avec 40 mL d'eau, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée sous pression réduite. On obtient ainsi, 2,35 g de diméthyl-(3-pipérazin-1-yl-phényl)-amine sous forme d'une huile visqueuse brune utilisée telle quelle dans l'étape suivante et dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre de masse IC $m/z=206$ MH^+ pic de base

Etape 2 : A une solution de 303 mg d'acide 5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazole-3-carboxylique, qui peut être obtenu selon *J. Het. Chem.*, **30**, 307 (1993) dans 15 mL de dichlorométhane, sont ajoutés 316 mg de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide (EDCI), 20 mg d'hydrate de
 5 1-hydroxybenzotriazole (HOBT) et 0,48 g de diméthyl-(3-pipérazin-1-yl-phényl)-amine, ce mélange réactionnel est agité pendant 36 heures à température ambiante. Après addition de 20 mL d'eau, la phase organique est décantée, puis lavée à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée sous pression réduite. Après purification par flash-
 10 chromatographie sur colonne de silice (60 ; 35-70 μ M), en éluant par un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (60/40 en volumes), on obtient 140 mg de [4-(3-diméthylamino-phényl)-pipérazin-1-yl]-(5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-méthanone. sous forme d'une meringue blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :

15 Spectre de R.M.N. ^1H (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, δ en ppm) : 2,31 (s : 3H) ; 2,76 (mf : 2H) ; 2,87 (s : 6H) ; 3,08 (mf : 2H) ; 3,33 (mf : 2H) ; 3,70 (mf : 2H) ; 6,18 (t, J = 2 Hz : 1H) ; 6,22 (dd, J = 8,5 et 2 Hz : 1H) ; 6,26 (dd, J = 8,5 et 2 Hz : 1H) ; 6,54 (s : 1H) ; 7,02 (t, J = 8,5 Hz : 1H) ; 7,38 (tt, J = 7,5 et 1,5 Hz : 1H) ; de 7,45 à 7,55 (mt : 4H).

20 **Exemple E4**

[4-(6-Chloro-pyridin-2-yl)-pipérazin-1-yl]-(5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-méthanone

En procédant de façon similaire à la synthèse du [4-(3-chloro-phényl)-pipérazin-1-yl]-(5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-méthanone (exemple 1),
 25 mais en remplaçant la 1-(3-chloro-phényl)-pipérazine par 745 mg de 1-(6-chloro-2-pyridinyl)-pipérazine, qui peut être obtenue selon le brevet US 4078063, on obtient 900 mg de [4-(6-chloro-pyridin-2-yl)-pipérazin-1-yl]-(5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-méthanone, sous forme d'une meringue blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :

30 Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, δ en ppm) : 2,31 (s : 3H) ; 3,22 (mf : 2H) ; 3,36 (mf : 2H) ; 3,51 (mf : 2H) ; 3,66 (mf : 2H) ; 6,54 (s : 1H) ; 6,71 (d, J = 7,5 Hz : 1H) ; 6,76 (d, J = 8 Hz : 1H) ; 7,36 (t large, J = 7 Hz : 1H) ; de 7,40 à 7,55 (mt : 4H) ; 7,58 (dd large, J = 8 et 7 Hz : 1H).

Exemple E5

[4-(3-nitro-phényl)-pipérazin-1-yl]-(5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-méthanone

En procédant de façon similaire à la synthèse du [4-(3-chloro-phényl)-pipérazin-1-yl]-(5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-méthanone (exemple 1),
 5 mais en remplaçant la 1-(3-chloro-phényl)-pipérazine par 683,8 mg de 1-(3-nitro-phényl)-pipérazine, qui peut être obtenue selon *J. Med. Chem.*, **32**, 1052 (1989), on obtient 500 mg de [4-(3-nitro-phényl)-pipérazin-1-yl]-(5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-méthanone, sous forme d'un solide jaune dont les
 10 caractéristiques sont les suivantes :

Point de fusion (Kofler) : 142°C

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, δ en ppm) : 2,31 (s large : 3H) ; 3,00 (mf : 2H) ; 3,28 (mf : 2H) ; 3,42 (mf : 2H) ; 3,73 (mf : 2H) ; 6,56 (s : 1H) ; de 7,30 à 7,65 (mt : 9H).

Exemple E6

[4-(3-Bromo-phényl)-pipérazin-1-yl]-(5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-méthanone

En procédant de façon similaire à la synthèse du [4-(3-chloro-phényl)-pipérazin-1-yl]-(5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-méthanone (exemple 1),
 20 mais en remplaçant la 1-(3-chloro-phényl)-pipérazine par 1,25 g de 1-(3-bromo-phényl)-pipérazine, qui peut être obtenue selon *Chem. Pharm. Bull.* **50**, 453 (2002), on obtient 1,65 g de [4-(3-bromo-phényl)-pipérazin-1-yl]-(5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-méthanone, sous forme d'un solide blanc dont les caractéristiques sont les suivantes :

25 Point de fusion (Kofler) : 138°C

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, δ en ppm) : 2,30 (s : 3H) ; 2,87 (mf : 2H) ; 3,17 (mf : 2H) ; 3,38 (mf : 2H) ; 3,69 (mf : 2H) ; 6,54 (s : 1H) ; 6,89 (dd, $J = 8,5$ et 2 Hz : 1H) ; 6,97 (dd large, $J = 8,5$ et $1,5$ Hz : 1H) ; 7,06 (s large : 1H) ; 7,17 (t, $J = 8,5$ Hz : 1H) ; 7,37 (tt, $J = 7,5$ et $1,5$ Hz : 1H) ;
 30 de 7,40 à 7,55 (mt : 4H).

Exemple E7

[4-(3-Chloro-phényl)-pipérazin-1-yl]-(5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-méthanethione.

A une solution de 0.2 g de [4-(3-chloro-phényl)-pipérazin-1-yl]-(5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-méthanone, obtenue à l'exemple 1, dans 10 mL de
 35

- toluène, sont ajoutés 212 mg de réactif de Lawesson. Après 1 heure 30 minutes de reflux et addition de 10 mL d'acétate d'éthyle, la phase organique est décantée puis lavée avec 30 mL de solution saturée de bicarbonate de sodium et séchée sur sulfate de magnésium, puis concentrée sous pression
- 5 réduite. Après purification par flash-chromatographie sur colonne de silice (60 ; 35-70 μ M), en éluant par un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (80-20 en volumes), on obtient 130 mg de [4-(3-chloro-phényl)-pipérazin-1-yl]-(5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-méthanethione sous
- 10 forme d'une meringue blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :
 Point de fusion : (Kofler) = 95-98°C
 Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6 avec ajout de quelques gouttes de CD_3COOD d4, δ en ppm) : 2,29 (s large : 3H) ; de 2,80 à 3,70 (mf étalé : 6H) ; de 4,00 à 4,50 (mf étalé : 2H) ; 6,42 (s large : 1H) ; de 6,70 à 6,90 (mt : 3H) ; 7,21 (t large, $J = 8$ Hz : 1H) ; 7,33 (t large, $J = 7$ Hz : 1H) ; de
- 15 7,40 à 7,55 (mt : 4H).

Exemple E8

- [4-(6-Méthoxy-pyridin-2-yl)-pipérazin-1-yl]-(5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-méthanone
- A une solution de 300 mg de [4-(6-Chloro-pyridin-2-yl)-pipérazin-1-yl]-(5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-méthanone, décrit dans l'exemple E4, dans
- 20 10 mL de méthanol sont ajoutés 169 mg de méthylate de sodium. Après 48 heures de reflux et concentration sous pression réduite, le mélange brut est purifié par flash-chromatographie sur colonne de silice (60 ; 35-70 μ M), en éluant par un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (70-30 en
- 25 volumes), on obtient 9 mg de [4-(6-méthoxy-pyridin-2-yl)-pipérazin-1-yl]-(5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-methanone sous forme d'un solide blanc dont les caractéristiques sont les suivantes :
- Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, δ en ppm) : 2,30 (s large : 3H) ; 3,20 (mf : 2H) ; 3,33 (mf : 2H) ; 3,49 (mf : 2H) ; 3,66 (mf : 2H) ;
- 30 3,77 (s : 3H) ; 6,08 (d, $J = 7,5$ Hz : 1H) ; 6,30 (d, $J = 8$ Hz : 1H) ; 6,54 (s : 1H) ; 7,37 (t large, $J = 7,5$ Hz : 1H) ; de 7,40 à 7,55 (mt : 5H).

Exemple E9

[4-(3-Amino-phényl)-pipérazin-1-yl]-(5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-méthanone.

A une solution de 350 mg de [4-(3-nitro-phényl)-pipérazin-1-yl]-(5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-méthanone décrit dans l'exemple E5, dans 10 mL d'éthanol absolu, sont ajoutés 9,5 mg de palladium sur charbon à 10 % et de l'hydrogène est apporté à une pression d'environ 1 bar et à une température voisine de 20°C. Après 20 heures de réaction, le catalyseur est filtré et le filtrat est concentré sous pression réduite. Le résidu est purifié par flash-chromatographie sur colonne de silice (60 ; 35-70 μ M), en éluant par un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (30/70 en volumes), on obtient ainsi 265 mg de [4-(3-amino-phényl)-pipérazin-1-yl]-(5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-méthanone sous forme d'un solide blanc dont les caractéristiques sont les suivantes :

Point de fusion (Kofler) : 158°C

Spectre de masse (EI) : m/z = 361 (M+)

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, δ en ppm) : 2,30 (s large : 3H) ; 2,69 (mf : 2H) ; 2,98 (mf : 2H) ; 3,33 (mf : 2H) ; 3,67 (mf : 2H) ; 4,90 (s large : 2H) ; de 6,00 à 6,10 (mt : 3H) ; 6,52 (s : 1H) ; 6,85 (t large, J = 8 Hz : 1H) ; 7,37 (tt, J = 7 et 1,5 Hz : 1H) ; de 7,30 à 7,55 (mt : 4H).

Exemple E10

[4-(3-Cyano-phényl)-pipérazin-1-yl]-(5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-méthanone

A une solution de 0,5 g de [4-(3-bromo-phényl)-pipérazin-1-yl]-(5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-méthanone décrit dans l'exemple E6, dans 20 mL de toluène, sont ajoutés 69 mg de cyanure de sodium, 285 mg de palladium tetrakis-triphénylphosphine et 140 mg d'oxyde d'aluminium. Après 20 heures de reflux et ajout de 50 mL d'acétate d'éthyle, la phase organique est décantée puis lavée avec 2 fois 50 mL d'eau et séchée sur sulfate de magnésium. Après purification par flash-chromatographie sur colonne de silice (60 ; 35-70 μ M), en éluant par un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (60/40 en volumes), on obtient ainsi 125 mg de [4-(3-cyano-phényl)-pipérazin-1-yl]-(5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-méthanone sous forme d'un solide blanc dont les caractéristiques sont les suivantes :

Point de fusion (Kofler) : 136°C

Spectre de masse (EI) : m/z = 371 (M+)

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}-d_6$, δ en ppm) : 2,31 (s : 3H) ; 2,96 (mf : 2H) ; 3,24 (mf : 2H) ; 3,37 (mf : 2H) ; 3,70 (mf : 2H) ; 6,54 (s : 1H) ; de 7,15 à 7,55 (mt : 9H).

Exemple E11

5 [4-(3-Trifluorométhoxy-phényl)-pipérazin-1-yl]-(5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-méthanone

En procédant de façon similaire à la synthèse du [4-(3-chloro-phényl)-pipérazin-1-yl]-(5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-méthanone (exemple 1), mais en remplaçant la 1-(3-chloro-phényl)-pipérazine par 462 mg de 1-(3-trifluorométhoxy-phényl)-pipérazine, qui peut être obtenue selon *J. Med. Chem.*, **22**, 554 (1979), on obtient 425 mg de [4-(3-trifluorométhoxy-phényl)-pipérazin-1-yl]-(5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-méthanone, sous forme d'un solide blanc dont les caractéristiques sont les suivantes :

Point de fusion (Kofler) : 107°C

15 Spectre de masse (EI) : $m/z = 430$ (M^+)

Exemple E12

[4-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-piperazin-1-yl]-(5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-méthanone

En procédant de façon similaire à la synthèse du [4-(3-chloro-phényl)-pipérazin-1-yl]-(5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-méthanone (exemple 1), mais en remplaçant la 1-(3-chloro-phényl)-pipérazine par 606 mg de 1-(1,3-benzodioxol-5-yl)-pipérazine, qui peut être obtenue selon *Tetrahedron Lett.*, **39**, 617 (1998), on obtient 920 mg de [4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-piperazin-1-yl]-(5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-méthanone, sous forme d'un solide blanc dont les caractéristiques sont les suivantes :

Point de fusion (Kofler) : 128°C

Spectre de masse (EI) : $m/z = 390$ (M^+)

Exemple E13

30 [4-(3-Hydroxy-phényl)-pipérazin-1-yl]-(5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-méthanone

En procédant de façon similaire à la synthèse du [4-(3-chloro-phényl)-pipérazin-1-yl]-(5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-méthanone (exemple 1), mais en remplaçant la 1-(3-chlorophényl)-pipérazine par 171 mg de 1-(3-hydroxy-phényl)-pipérazine, on obtient 258 mg de [4-(3-hydroxy-phényl)-

pipérazin-1-yl]-(5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-méthanone, sous forme d'un solide dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d_6 , δ en ppm) : 2,30 (s : 3H) ; 2,73 (mf : 2H) ; 3,03 (mf : 2H) ; de 3,25 à 3,40 (mf : 2H) ; 3,67 (mf : 2H) ;
 5 de 6,20 à 6,30 (mt : 2H) ; 6,32 (d large, $J = 8,5$ Hz : 1H) ; 6,52 (s : 1H) ; 6,98 (t, $J = 8,5$ Hz : 1H) ; 7,36 (tt, $J = 7$ et $1,5$ Hz : 1H) ; de 7,40 à 7,55 (mt : 4H) ; 9,17 (s : 1H).

Exemple E14

10 [4-(3-chloro-phényl)-pipérazin-1-yl]-(5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-méthane

Etape 1 : A une solution de 404 mg d'acide 5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazole-3-carboxylique, 360 mg de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide et 270 mg de 1-hydroxybenzotriazole dans 10 mL de dichlorométhane, sont ajoutés 195 mg de chlorhydrate de O,N-diméthylhydroxylamine et 300 μL de triéthylamine. Après 96 heures d'agitation à une
 15 température voisine de 20°C , le milieu est dilué par 20 mL de dichlorométhane, décanté, lavé par 20 mL de solution 1N d'acide chlorhydrique puis trois fois par 15 mL d'eau distillée. Après séchage sur sulfate de magnésium, concentration sous pression réduite et purification par
 20 flash-chromatographie sur colonne de silice (60 ; $35\text{-}70\ \mu\text{M}$), en éluant par un mélange de dichlorométhane et de méthanol (gradient de 100 à 90 % de dichlorométhane en volumes), 360 mg de N-méthoxy-N-méthyl-5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazole-3-carboxamide sont obtenus, et directement utilisés à l'étape suivante.

25 Etape 2 : A une suspension de 69 mg d'hydruire mixte de lithium et d'aluminium dans 3,2 mL d'éther éthylique, est additionnée à une température voisine de -60°C , une solution de 350 mg de N-méthoxy-N-méthyl-5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazole-3-carboxamide dans 1,2 mL d'éther éthylique. Après que la température soit remontée vers 5°C , une solution de 315 mg
 30 d'hydrogénosulfate de sodium dans 1,1 mL d'eau distillée est additionnée. Après dilution par 20 mL d'éther éthylique, la phase organique est décantée, puis lavée deux fois par une solution 1N d'acide chlorhydrique, à une température voisine de 0°C , deux fois par une solution saturée en hydrogénocarbonate de sodium, une fois par une solution saturée de chlorure
 35 de sodium, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée sous pression

réduite. Le concentrat est mis en solution dans 5 mL de dichlorométhane et 200 mg de dioxyde de manganèse sont ajoutés. Après 18 heures d'agitation à une température voisine de 20°C, le milieu est concentré sous pression réduite, repris par 20 mL d'acétate d'éthyle, filtrée en présence de célite, puis
 5 concentrée sous pression réduite pour obtenir 266 mg de 5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazole-3-carboxaldéhyde sous forme d'une meringue, utilisée telle quelle à l'étape suivante après contrôle par analyse LC/MS.

Etape 3 : A une solution de 39 mg de 1-(3-chlorophényl)-pipérazine dans 10 mL d'acétonitrile, sont additionnés 55,8 mg de 5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazole-3-carboxaldéhyde, 17 µL d'acide acétique et 380 mg de tamis
 10 moléculaires 3 Å en poudre. Après 2 heures d'agitation à une température proche de 20°C, 18,9 mg de cyanoborohydrure de sodium sont ajoutés. Après 48 heures d'agitation à une température proche de 20°C, 200 µL d'eau distillée sont additionnés. Après filtration, concentration sous pression réduite,
 15 puis purification par LC/MS, on obtient 13 mg de trifluoroacétate du [4-(3-chloro-phényl)-pipérazin-1-yl]-(5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-méthane, sous forme d'un solide blanc, dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre IR : 1679; 1596; 1502; 1456; 1206; 1137; 945; 800; 721 et 699 cm⁻¹

20 Spectre de R.M.N. ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO d₆, à une température de 373 K, δ en ppm) : 2,27 (s : 3H) ; 2,69 (mf : 4H) ; de 3,10 à 3,35 (mf : 4H) ; 3,75 (s large : 2H) ; 6,33 (s : 1H) ; 6,80 (d large, J = 8 Hz : 1H) ; 6,88 (dd, J = 8 et 2 Hz : 1H) ; 6,92 (mt : 1H) ; 7,22 (t, J = 8 Hz : 1H) ; 7,42 (t large, J = 7,5 et 1,5 Hz : 1H) ; 7,52 (t large, J = 7,5 Hz : 2H) ; 7,62 (d large, J = 7,5 Hz :
 25 2H).

Exemple E15

Chlorhydrate de [4-(Isoquinolin-1-yl)-pipérazin-1-yl]-(5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-méthanone

En procédant de façon similaire à la synthèse du [4-(3-chloro-phényl)-pipérazin-1-yl]-(5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-méthanone (exemple 1),
 30 mais en remplaçant la 1-(3-chloro-phényl)-pipérazine par 100 mg de 1-(pipérazin-1-yl)isoquinoléine, qui peut être obtenue selon le brevet WO 2002002568, on isole 93 mg de du chlorhydrate de [4-(isoquinolin-1-yl)-piperazin-1-yl]-(5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-méthanone; sous forme
 35 d'un solide blanc dont les caractéristiques sont les suivantes :

Point de fusion (Kofler) : 128°C

Spectre de masse (EI) : $m/z = 433$ (M^+)

Exemple E16

[4-(4-Chloro-3-méthyl-phényl)-pipérazin-1-yl]-(5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-méthanone

En procédant de façon similaire à la synthèse du [4-(3-chloro-phényl)-pipérazin-1-yl]-(5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-méthanone (exemple 1), mais en remplaçant la 1-(3-chloro-phényl)-pipérazine par 99,8 mg de 1-(4-chloro-3-méthyl-phényl)-pipérazine, qui peut être obtenue à partir de (4-chloro-3-méthyl-phényl)amine en opérant comme décrit à l'étape 1 de l'exemple E3, on obtient 70 mg de [4-(4-chloro-3-méthyl-phényl)-pipérazin-1-yl]-(5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-méthanone, sous forme d'un solide blanc dont les caractéristiques sont les suivantes :

Point de fusion (Kofler) : 110°C

Spectre de masse (EI) : $m/z = 394$ (M^+)

Exemple E17

(5-Méthyl-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-(4-quinolin-4-yl-pipérazin-1-yl)-méthanone

En procédant de façon similaire à la synthèse du [4-(3-chloro-phényl)-pipérazin-1-yl]-(5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-méthanone (exemple 1), mais en remplaçant la 1-(3-chloro-phényl)-pipérazine par 100 mg de 4-(pipérazin-1-yl)-quinoléine, qui peut être obtenue selon *J. Het. Chem.*, **33**, 415 (1996), on obtient 100 mg de (5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-[4-(quinolin-4-yl)-pipérazin-1-yl]-méthanone, sous forme d'une meringue blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre de masse (EI) : $m/z = 397$ (M^+)

Exemple E18

N-{3-[4-(5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazole-3-carbonyl)-pipérazin-1-yl]-phényl}-acétamide

En procédant de façon similaire à la synthèse du [4-(3-chloro-phényl)-pipérazin-1-yl]-(5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-méthanone (exemple 1), mais en remplaçant la 1-(3-chloro-phényl)-pipérazine par 800 mg de N-(3-pipérazin-1-yl-phényl)-acétamide, qui peut être obtenu selon *Tetrahedron Lett.*, **35**, 7331 (1994), on obtient 1 g de N-{3-[4-(5-méthyl-2-phényl-2H-

pyrazole-3-carbonyl)-pipérazin-1-yl]-phényl}-acétamide, sous forme d'un solide amorphe beige dont les caractéristiques sont les suivantes:

Spectre de masse (EI) : $m/z = 403$ (M^+)

Spectre de R.M.N. 1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d_6 , δ en ppm) : 2,03 (s : 3H) ; 2,31 (s : 3H) ; 2,76 (mf : 2H) ; 3,05 (mf : 2H) ; 3,33 (mf : 2H) ; 3,71 (mf : 2H) ; 6,53 (s : 1H) ; 6,58 (dd large, $J = 8$ et 2 Hz : 1H) ; 7,03 (d large, $J = 8$ Hz : 1H) ; 7,13 (t, $J = 8$ Hz : 1H) ; 7,18 (s large : 1H) ; de 7,40 à 7,55 (mt : 4H) ; 7,36 (tt, $J = 7$ et 1,5 Hz : 1H) ; 9,79 (s large : 1H).

Exemple E19

(5-Méthyl-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-(2,3,5,6-tetrahydro-[1,2']bipyrazinyl-4-yl)-méthanone

En procédant de façon similaire à la synthèse du [4-(3-chloro-phényl)-pipérazin-1-yl]-(5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-méthanone (exemple 1), mais en remplaçant la 1-(3-chloro-phényl)-pipérazine par 51 mg de 2,3,5,6-tetrahydro-[1,2']bipyrazine, qui peut être obtenue selon *J. Med. Chem.*, **21**, 536 (1978), on obtient 70 mg de (5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-(2,3,5,6-tetrahydro-[1,2']bipyrazinyl-4-yl)-méthanone, sous forme d'un solide blanc dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre de masse (EI) : $m/z = 348$ (M^+)

Point de fusion (Kofler) : 129°C

Exemple E20

[4-(3,5-diméthoxy-phényl)-pipérazin-1-yl]-(5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-méthanone

En procédant de façon similaire à la synthèse du [4-(3-chloro-phényl)-pipérazin-1-yl]-(5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-méthanone (exemple 1), mais en remplaçant la 1-(3-chlorophényl)-pipérazine par 467 mg de 1-(3,5-diméthoxy-phényl)-pipérazine, on obtient 727 mg de [4-(3,5-diméthoxy-phényl)-pipérazin-1-yl]-(5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-méthanone, sous forme d'un solide dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Spectre de R.M.N. 1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d_6 , δ en ppm) : 2,31 (s : 3H) ; 2,80 (mf : 2H) ; 3,10 (mf : 2H) ; de 3,25 à 3,40 (mf : 2H) ; 3,68 (mf : 2H) ; 3,71 (s : 6H) ; de 5,95 à 6,05 (mt : 3H) ; 6,53 (s : 1H) ; 7,38 (t large, $J = 7$ Hz : 1H) ; de 7,40 à 7,55 (mt : 4H).

Exemple E21

(5-Méthyl-2-pyridin-2-yl-2H-pyrazol-3-yl)-(4-phényl-pipérazin-1-yl)-méthanone

Etape 1 : A une solution de 818 mg d'acide 5-méthyl-1-H-pyrazole-3-carboxylique dans 10 ml de DMF, sont ajoutés 2,26 mL de diisopropyléthylamine, 2,96 g de HATU et 1,19 mL de 1-phénylpipérazine. Après 2 heures d'agitation à température ambiante, le mélange réactionnel est versé sur 100 mL d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium et extrait à l'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et concentrée sous pression réduite. Après purification par flash-chromatographie sur colonne de silice (40-63 μ M), en éluant par un mélange de dichlorométhane, méthanol et ammoniacque (95/5/0,5 en volumes), on obtient 3,30 g d'une huile orange. Le produit est repris dans 210 ml de dichlorométhane en présence de 22 g de résine Dowex® 50WX8 50-100 mesh, la suspension agitée 1 heure à température ambiante, filtrée, rincée avec du dichlorométhane et essorée. La résine est ensuite reprise par 200 mL d'un mélange de méthanol et d'ammoniacque 9/1 et laissée en contact une nuit puis filtrée et rincée. La concentration du filtrat donne 1,39 g de (5-méthyl-1H-pyrazol-3-yl)-(4-phényl-pipérazin-1-yl)-méthanone, sous forme d'un solide jaune pâle dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre de masse (ES) : $m/z = 343$ (MH^+)

Etape 2 : Dans un réacteur pour micro-ondes, on place 100 mg de produit de l'étape 1 14 mg d'iodure cuivreux, 2,0 mL de 1,4-dioxanne, 38 mg de trans-1,2-diaminocyclohexane, 169 mg de carbonate de césium, 88 mg de 2-bromopyridine, 20 mg de 1-éthyl-3-méthylimidazolium chloride puis on soumet au champ micro-ondes pendant 15 minutes à 140°C. On rajoute 60 mg d'iodure cuivreux et 40 mg de 2-bromopyridine et on soumet de nouveau au champ micro-ondes pendant 15 minutes à 140°C. Le mélange réactionnel est versé sur 50 mL d'eau et extrait à l'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et concentrée sous pression réduite. Après purification par flash-chromatographie sur colonne de silice (30-60 μ M), en éluant par un mélange de toluène, acétate d'éthyle et triéthylamine (80/20/0,1 en volumes), on obtient 52 mg de (5-méthyl-2-pyridin-2-yl-2H-pyrazol-3-yl)-(4-phényl-pipérazin-1-yl)-méthanone, sous forme d'un solide jaune pâle dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre de masse (EI) : $m/z = 347$ (M^+)

Spectre de RMN ^1H (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, δ en ppm) : 2.63 ppm (s, 3H) ; 3.20 ppm (m, 4H) ; 3.80 ppm (m, 2H) ; 4.08 ppm (m, 2H) ; 6.62 ppm (s, 1H) ; 6.81 ppm (tl, $J=8$ Hz, 1H) ; 6.97 ppm (dl, $J=8$ Hz, 2H) ; 7.23 ppm (tl, $J=8$ Hz, 2H) ; 7.44 ppm (ddd, $J=1.5-7.5-8.5$ Hz, 1H) ; 7.85 ppm (dl, $J=8.5$ Hz, 1H) ; 8.03 ppm (ddd, $J=2-7.5-8.5$ Hz, 1H) ; 8.54 ppm (dm, $J=5$ Hz).

Exemple E22

[4-(3-Chloro-phényl)-pipérazin-1-yl]-(5-méthyl-2-pyridin-2-yl-2H-pyrazol-3-yl)-méthanone

Etape 1 : A une solution de 4,325 g de 1-(3-chlorophényl)pipérazine dans 60 ml de toluène, sont ajoutés, à 25°C, 14,7 ml de solution 2M de triméthylaluminium dans le toluène puis, après 10 minutes, 2,26 g d'ester éthylique de l'acide 5-méthyl-1-H-pyrazole-3-carboxylique. Le milieu réactionnel est agité pendant 6 heures à 60°C puis versé sur 100 mL d'une solution aqueuse 1M de tartrate double de sodium et de potassium et extrait à l'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et concentrée sous pression réduite. Après purification par flash-chromatographie sur colonne de silice (40-63 μM), en éluant par un mélange d'acétate d'éthyle et triéthylamine (98/2 en volumes), on obtient 3,22 g de [4-(3-chloro-phényl)-pipérazin-1-yl]-(5-méthyl-2H-pyrazol-3-yl)-méthanone, sous forme d'un solide jaune pâle dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre de masse (EI): $m/z = 304$ (M^+)

Etape 2 : On procède de façon similaire à l'étape 2 de l'exemple E21 à partir de 100 mg de produit de l'étape 1 de l'exemple présent pour obtenir, après purification par flash-chromatographie sur colonne de silice (30-60 μM), en éluant par un mélange de toluène, acétate d'éthyle et triéthylamine (80/20/0,1 en volumes), 24 mg de [4-(3-chloro-phényl)-pipérazin-1-yl]-(5-méthyl-2-pyridin-2-yl-2H-pyrazol-3-yl)-méthanone, sous forme d'une huile jaune dont les caractéristiques sont les suivantes :

Analyse LC/MS : $t_r = 4,12$; $m/z = 382$ (MH^+)

Spectre de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ en ppm) : 2.37 (s, 3H) ; 3.08 ppm (m, 2H) ; 3.31 ppm (m, 2H) ; 3.45 ppm (m, 2H) ; 3.94 ppm (m, 2H) ; 6.28 ppm (s, 1H) ; 6.71 ppm (dd, $J=2.5-8.5$ Hz, 1H) ; 6.84 ppm (m, 2H) ; 7.15 ppm (m, 2H) ; 7.78 ppm (td, $J=8-1.5$ Hz, 1H) ; 7.88 ppm (dl, $J=8$ Hz, 1H) ; 8.26 ppm (dl, $J=5$ Hz, 1H).

Exemple E23

3-[4-(5-Méthyl-2-phényl-2H-pyrazole-3-carbonyl)-pipérazin-1-yl]-benzamide

En procédant de façon similaire à la synthèse du [4-(3-chloro-phényl)-pipérazin-1-yl]-(5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-méthanone (exemple 1),

- 5 mais en remplaçant la 1-(3-chloro-phényl)-pipérazine par 11,13 g de 3-(pipérazin-1-yl)-benzamide, qui peut être obtenu selon le brevet WO 9800400, on obtient 11,5 g de 3-[4-(5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazole-3-carbonyl)-pipérazin-1-yl]-benzamide, sous forme d'un solide blanc cassé dont les caractéristiques sont les suivantes :

10 Spectre de masse (EI) : $m/z = 389$ (M^+)

Point de fusion (Kofler) : 186°C

Spectre de R.M.N. 1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d_6 , δ en ppm) : 2,31 (s : 3H) ; 2,89 (mf : 2H) ; 3,17 (mf : 2H) ; 3,38 (mf : 2H) ; 3,72 (mf : 2H) ; 6,54 (s : 1H) ; 7,04 (d large, $J = 8$ Hz : 1H) ; de 7,20 à 7,55 (mt : 9H) ; 7,89 (mf : 1H).

15 **Exemple E24**

[4-(Biphényl-3-yl)-pipérazin-1-yl]-(5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-méthanone

On procède de façon similaire à la synthèse du [4-(3-chloro-phényl)-pipérazin-1-yl]-(5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-méthanone (exemple 1),

- 20 mais en remplaçant la 1-(3-chloro-phényl)-pipérazine par 250,9 mg de 1-(biphényl-3-yl)-pipérazine qui peut être préparée selon le brevet WO 01/021604. On obtient 93 mg de [4-(biphényl-3-yl)-pipérazin-1-yl]-(5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-méthanone, sous forme d'une laque blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :

25 Spectre de masse (EI) : $m/z = 422$ (M^+)

Exemple E25

[4-(3-Phénylméthoxy-phényl)-pipérazin-1-yl]-(5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-méthanone

En procédant de façon similaire à la synthèse du [4-(3-chloro-phényl)-pipérazin-1-yl]-(5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-méthanone (exemple 1),

- 30 mais en remplaçant la 1-(3-chloro-phényl)-pipérazine par 149 mg de 1-(3-benzyloxy-phényl)-pipérazine, qui peut être obtenue à partir de (3-phénylméthoxy-phényl)amine en opérant comme décrit à l'étape 1 de l'exemple E3, on obtient 121 mg de [4-(3-phénylméthoxy-phényl)-pipérazin-

1-yl]-(5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-méthanone, sous forme d'un solide blanc dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre de masse (EI) : $m/z = 452(M^+)$

Spectre de R.M.N. 1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d_6 , δ en ppm) : 2,31 (s : 3H) ; 2,81 (mf : 2H) ; 3,11 (mf : 2H) ; 3,33 (mf : 2H) ; 3,68 (mf : 2H) ; 5,07 (s : 2H) ; de 6,40 à 6,55 (mt : 3H) ; 6,53 (s : 1H) ; 7,13 (t, $J = 8$ Hz : 1H) ; de 7,25 à 7,55 (mt : 10H).

Exemple E26

[4-(3-Méthanesulfonyl-phényl)-pipérazin-1-yl]-(5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-méthanone

En procédant de façon similaire à la synthèse du [4-(3-chloro-phényl)-pipérazin-1-yl]-(5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-méthanone (exemple 1), mais en remplaçant la 1-(3-chloro-phényl)-pipérazine par 150,2 mg de 1-(3-méthanesulfonyl-phényl)-pipérazine, qui peut être obtenue selon le brevet WO 01/046145, on obtient 18 mg de [4-(3-méthanesulfonyl-phényl)-pipérazin-1-yl]-(5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-méthanone, sous forme d'un solide blanc dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre de masse (EI) : $m/z = 424 (M^+)$

Exemples E27 et E28

Esters de tert-butyle et ester d'éthyle de l'acide 3-[4-(5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazole-3-carbonyl)-pipérazin-1-yl]-benzoïque

En procédant de façon similaire à la synthèse du [4-(3-chloro-phényl)-pipérazin-1-yl]-(5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-méthanone (exemple 1), mais en remplaçant la 1-(3-chloro-phényl)-pipérazine par 1,5 g d'un mélange (20/80) des esters de tert-butyle et d'éthyle de l'acide 3-(pipérazin-1-yl)-benzoïque, qui peut être obtenu selon le brevet WO 98/02432, on obtient 0,3 g d'ester de tert-butyle de l'acide 3-[4-(5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazole-3-carbonyl)-pipérazin-1-yl]-benzoïque, sous forme d'un solide blanc cassé dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre de masse (EI) : $m/z = 446 (M^+)$

Point de fusion (Kofler) : 144°C

Spectre de R.M.N. 1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d_6 , δ en ppm) : 1,54 (s : 9H) ; 2,30 (s : 3H) ; 2,84 (mf : 2H) ; 3,15 (mf : 2H) ; 3,38 (mf : 2H) ; 3,71 (mf : 2H) ; 6,54 (s : 1H) ; 7,14 (mt : 1H) ; de 7,35 à 7,55 (mt : 8H).

et 1 g de l'ester d'éthyle de l'acide 3-[4-(5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazole-3-carbonyl)-pipérazin-1-yl]-benzoïque, sous forme d'un solide blanc dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre de masse (EI) : $m/z = 418$ (M^+)

5 Point de fusion (Kofler) : 134°C

Exemple E29

[4-(1,3-Benzodioxol-4-yl)-pipérazin-1-yl]-(5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-méthanone

En procédant de façon similaire à la synthèse du [4-(3-chloro-phényl)-pipérazin-1-yl]-(5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-méthanone (exemple 1),
10 mais en remplaçant la 1-(3-chloro-phényl)-pipérazine par 0,5 g de 1-(1,3-benzodioxol-4-yl)-pipérazine, qui peut être obtenue selon *J. Med. Chem.*, **45**,
4128 (2002), on obtient 0,59 g de [4-(1,3-benzodioxol-4-yl)-pipérazin-1-yl]-(5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-méthanone, sous forme d'un solide blanc
15 dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre de masse (EI) : $m/z = 390$ (M^+)

Point de fusion (Kofler) : 131°C

Exemple E30

[4-(1,3-Benzodioxol-4-yl)-pipérazin-1-yl]-(5-méthyl-2-m-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-
20 méthanone

En procédant de façon similaire à la synthèse du [4-(3-chloro-phényl)-pipérazin-1-yl]-(5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-méthanone (exemple 1),
mais en remplaçant la 1-(3-chloro-phényl)-pipérazine par 0,5 g de 1-(1,3-benzodioxol-4-yl)-piperazine, qui peut être obtenue selon *J. Med. Chem.*, **45**,
25 4128 (2002), et en remplaçant l'acide 5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazole-3-carboxylique par l'acide 5-méthyl-2-m-tolyl-2H-pyrazole-3-carboxylique, qui
peut être obtenu selon *J. Het. Chem.*, **30**, 307 (1993), on obtient 0,73 g de
[4-(1,3-benzodioxol-4-yl)-pipérazin-1-yl]-(5-méthyl-2-m-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-
méthanone, sous forme d'un solide blanc dont les caractéristiques sont les
30 suivantes :

Spectre de masse (EI) : $m/z = 404$ (M^+)

Point de fusion (Kofler) : 132°C

Exemple E31

(5-Méthyl-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-[4-(4-méthyl-pyridin-2-yl)-pipérazin-1-yl]-méthanone

En procédant de façon similaire à la synthèse du [4-(3-chloro-phényl)-pipérazin-1-yl]-(5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-méthanone (exemple 1),
 5 mais en remplaçant la 1-(3-chloro-phényl)-pipérazine par 287 mg de 1-(4-méthyl-pyridin-2-yl)-pipérazine, qui peut être obtenue selon le brevet FR 7253 19691020, on obtient 154 mg de (5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-[4-(4-méthyl-pyridin-2-yl)-pipérazin-1-yl]-méthanone, sous forme d'une gomme
 10 jaune dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre de masse (EI) : $m/z = 361$ (M^+)

Exemple E32

Chlorhydrate de [4-(3-phénylméthylamino-phényl)-pipérazin-1-yl]-(5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-méthanone.

15 Etape 1 : A une solution de 1,6 g de 3-(4-phénylméthyl-pipérazin-1-yl)-phénylamine, qui peut être obtenue selon le brevet WO 02/090327, dans 50 mL de dichlorométhane, sont ajoutés, au voisinage de 0°C, 0,93 mL de triéthylamine et 0,78 mL de chlorure de benzoyle. Après 72 heures au
 20 voisinage de la température ambiante et addition de 50 mL d'eau, la phase organique est décantée, lavée avec 2 fois 50 mL d'eau, avec 50 mL de solution saturée de chlorure de sodium et séchée sur sulfate de magnésium puis concentrée sous pression réduite. Après purification par flash-
 chromatographie sur colonne de silice (60 ; 35-70 μ M), en éluant par un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (70-30 en volumes), on obtient
 25 1,2 g de N-(3-(pipérazin-1-yl)-phényl)-benzamide sous forme d'un solide brun amorphe dont les caractéristiques sont les suivantes :

30	Spectre de masse IE	$m/z=281$	M^+
		$m/z=239$	$(M - C_2H_4N)^+$ pic de base
		$m/z=105$	$C_7H_5O^+$
		$m/z=77$	$C_6H_5^+$

Etape 2 : A une solution de 0,5 g de N-[3-(pipérazin-1-yl)-phényl]-benzamide dans 20 mL de tétrahydrofurane sont ajoutés 106 mg d'hydrure de lithium et d'aluminium et le mélange est porté au voisinage du reflux pendant 20 heures. On obtient ainsi, après ajout de 1 mL d'acétate d'éthyle, de 1 mL
 35 d'eau, de 1 mL d'hydroxyde de sodium 1N et de 1 mL d'eau ; l'insoluble est

éliminé par filtration et après décantation, lavage avec 25 mL de solution aqueuse saturée en chlorure de sodium et séchage sur sulfate de magnésium, 0,5 g de phénylméthyl-[3-(piperazin-1-yl)-phényl]-amine sous forme d'une huile orangée dont les caractéristiques sont les suivantes :

5	Spectre de masse IC	m/z=282	M ₁ H ⁺	
		m/z=268	MH ⁺	
		m/z=178	C ₁₀ H ₁₆ N ₃ ⁺	pic de base

Etape 3 : En procédant de façon similaire à la synthèse du [4-(3-chloro-phényl)-pipérazin-1-yl]-(5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-méthanone.

- 10 (exemple 1), mais en remplaçant la 1-(3-chloro-phényl)-pipérazine par 0,5 g de phénylméthyl-[3-(pipérazin-1-yl)-phényl]-amine, on isole 200 mg du chlorhydrate de [4-(3-phénylméthylamino-phényl)-pipérazin-1-yl]-(5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-méthanone, sous forme d'un solide blanc amorphe dont les caractéristiques sont les suivantes :

- 15 Spectre de masse (EI) : m/z = 451(M⁺)

Exemple E33

[4-(5-chloro-3-pyridinyl)-pipérazin-1-yl]-(5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-méthanone

- 20 Etape 1 : Une suspension de 0,74 g de 3,5-dichloropyridine, 2,98 g de 1-terbutoxycarbonyl-piperazine, 7,33 g de carbonate de césium, 0,687 g de tris(dibenzylidèneacétone)dipalladium (0), 1,96 g de 2-dicyclohexylphosphino-2'-(N,N-diméthylamino)biphenyl dans 450 mL de 1,2-diméthoxyéthane, est portée à 90°C pendant 100 heures. Le milieu est concentré sous pression réduite, puis repris par 50 mL de dichlorométhane et filtré en présence de
- 25 célite. Après concentration sous pression réduite et purification par flash-chromatographie sur colonne de silice (60 ; 35-70 μM), en éluant par un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (gradient de 100 à 50 % de cyclohexane en volumes), 715 mg de 1-terbutoxycarbonyl-4-(5-chloro-3-pyridinyl)-pipérazine sont obtenus, sous forme d'une huile dont les
- 30 caractéristiques sont les suivantes :

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm) : 1,43 (s : 9H) ; 3,26 (t large, J = 5 Hz : 4H) ; 3,47 (t large, J = 5 Hz : 4H) ; 7,45 (mt : 1H) ; 8,01 (d, J = 2 Hz : 1H) ; 8,29 (d, J = 2,5 Hz : 1H).

Etape 2 : Une suspension de 680 mg de 1-terbutoxycarbonyl-4-(5-chloro-3-pyridinyl)-pipérazine dans 1,8 mL de solution 5N d'acide chlorhydrique est chauffée à 60°C pendant 3 heures. Le milieu est concentré sous pression réduite, puis dilué par 20 mL de dichlorométhane. Après addition de 5 mL de solution normale de soude, la phase organique est décantée, puis lavée à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée sous pression réduite pour obtenir 450 mg de 1-(5-chloro-3-pyridinyl)-pipérazine, utilisée telle quelle à l'étape suivante.

Etape 3 : En procédant de façon similaire à la synthèse du [4-(3-chlorophényl)-pipérazin-1-yl]-(5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-méthanone (exemple1), mais en remplaçant la 1-(3-chlorophényl)-pipérazine par 429 mg de 1-(5-chloro-3-pyridinyl)-pipérazine, on obtient 286 mg de [4-(5-chloro-3-pyridinyl)-pipérazin-1-yl]-(5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-méthanone, sous forme d'un solide dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre IR (KBr) : 2921; 2853; 1641; 1574; 1502; 1445; 1363; 1234; 1002; 996; 946; 763 et 693 cm^{-1}

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d_6 , δ en ppm) : 2,31 (s : 3H) ; 3,01 (mf : 2H) ; 3,28 (mf : 2H) ; 3,40 (mf : 2H) ; 3,70 (mf : 2H) ; 6,54 (s : 1H) ; de 7,35 à 7,55 (mt : 4H) ; 7,37 (tt, $J = 7,5$ et $1,5$ Hz : 1H) ; 7,41 (mt : 1H) ; 8,02 (d, $J = 2$ Hz : 1H) ; 8,23 (d, $J = 2,5$ Hz : 1H).

Exemple E34

[4-(3-Méthylamino-phényl)-pipérazin-1-yl]-(5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-méthanone

Etape 1 : A une solution de 1,6 g de 3-(4-phénylméthyl-pipérazin-1-yl)-phénylamine, qui peut être obtenue selon le brevet WO 02/090327, dans 50 mL de dichlorométhane, sont ajoutés au voisinage de 0°C 0,93 mL de triéthylamine et 0,54 mL de chloroformiate de méthyle. Après 72 heures au voisinage de la température ambiante et addition de 50 mL d'eau, la phase organique est décantée, lavée avec 2 fois 50 mL d'eau et avec 50 mL de solution saturée de chlorure de sodium, puis séchée sur sulfate de magnésium et concentrée sous pression réduite. Après purification par flash-chromatographie sur colonne de silice (60 ; 35-70 μM), en éluant par un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (70-30 en volumes), on obtient 0,6 g d'ester de méthyle de l'acide [3-(4-phénylméthyl-pipérazin-1-yl)-phényl]-

carbamique, sous forme d'une huile orangée dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre de masse (EI) : $m/z = 325(M^+)$

- 5 Etape 2 : En procédant de façon similaire à l'étape 2 de l'exemple E34, mais en remplaçant le N-[3-(pipérazin-1-yl)-phényl]-benzamide par 1,5 g d'ester de méthyle de l'acide [3-(4-phénylméthyl-pipérazin-1-yl)-phényl]-carbamique, on obtient 1,3 g de [3-(4-phénylméthyl-pipérazin-1-yl)-phényl]-méthyl-amine, sous forme d'une huile orangée dont les caractéristiques sont les suivantes :

	Spectre de masse IE	$m/z=281$	M^+	pic de base
10		$m/z=266$	$(M - CH_3)^+$	
		$m/z=190$	$(M - C_7H_7)^+$	
		$m/z=135$	$C_8H_{11}N_2^+$	
		$m/z=91$	$C_7H_7^+$	

- 15 Etape 3 : A une solution de 1,3 g de [3-(4-phénylméthyl-pipérazin-1-yl)-phényl]-méthyl-amine dans 65 mL de méthanol sous atmosphère inerte, sont ajoutés 1,16 g de formiate d'ammonium et 53 mg de palladium sur charbon à 20 %. Après chauffage au voisinage du reflux pendant 4 heures, le catalyseur est filtré sur célite et le filtrat est concentré sous pression réduite. 20 mL d'eau et 1 mL d'hydroxyde de sodium 1N sont ajoutés puis extraits par 3 fois
- 20 25 mL d'acétate d'éthyle. Les phases organiques jointes sont lavées à l'eau, séchées sur sulfate de magnésium puis concentrées sous pression réduite. Après purification par flash-chromatographie sur colonne de silice (60 ; 35-70 μM), en éluant par un mélange de dichlorométhane et de méthanol (90-10 en volumes), on obtient 0,8 g de méthyl-[3-(pipérazin-1-yl)-phényl]-amine, sous
- 25 forme d'une huile orangée dont les caractéristiques sont les suivantes :

	Spectre de masse IE	$m/z=191$	M^+	
		$m/z=149$	$(M - C_2H_4N)^+$	pic de base

- 30 Etape 4 : En procédant de façon similaire à la synthèse du [4-(3-chloro-phényl)-pipérazin-1-yl]-(5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-méthanone, mais en remplaçant la 1-(3-chloro-phényl)-pipérazine par 0,5 g de méthyl-[3-(pipérazin-1-yl)-phényl]-amine, on obtient 0,31 g de [4-(3-méthylamino-phényl)-pipérazin-1-yl]-(5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-méthanone, sous forme d'une meringue beige dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre de masse (EI) : $m/z = 375(M^+)$

Exemple E35

Ester de méthyle de l'acide 3-hydroxy-2-{3-[4-(5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazole-3-carbonyl)-pipérazin-1-yl]-benzoylamino}-propionique

- Etape 1 :** A une solution de 4,4 g d'ester d'éthyle de l'acide 3-[4-(5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazole-3-carbonyl)-pipérazin-1-yl]-benzoïque, décrit dans l'exemple E28, dans 75 mL d'eau distillée et 150 mL de méthanol, sont ajoutés 763 mg d'hydroxyde de potassium en pastilles. Après 20 heures à température ambiante, le mélange réactionnel est concentré sous pression réduite et le résidu est acidifié avec de l'acide chlorhydrique 5N jusqu'à pH 5.
- On obtient ainsi, après filtration du solide formé, 3,9 g d'acide 3-[4-(5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazole-3-carbonyl)-pipérazin-1-yl]-benzoïque, sous forme de solide jaune pâle dont les caractéristiques sont les suivantes :

Point de fusion (Kofler) : 206°C

- Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}-d_6$, δ en ppm) : 2,30 (s : 3H) ; 2,86 (mf : 2H) ; 3,15 (mf : 2H) ; 3,38 (mf : 2H) ; 3,71 (mf : 2H) ; 6,54 (s : 1H) ; 7,14 (d large, $J = 8,5$ Hz : 1H) ; de 7,25 à 7,55 (mt : 8H) ; de 12,60 à 13,20 (mf très étalé : 1H).

- Etape 2 :** A une solution de 586 mg d'acide 3-[4-(5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazole-3-carbonyl)-pipérazin-1-yl]-benzoïque, dans 25 mL de dichlorométhane, sont ajoutés 316 mg de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide (EDCI) et 223 mg d'hydrate de 1-hydroxybenzotriazole (HOBT). Après 10 minutes d'agitation à température ambiante, sont ajoutés 211 μL de triéthylamine (TEA) et 233 mg de chlorhydrate de l'ester méthylique de l'acide 2-amino-3-hydroxy-propionique (D,L) puis ce mélange réactionnel est agité pendant 20 heures à température ambiante. Après addition de 50 mL de dichlorométhane et de 50 mL d'eau, la phase organique est décantée, puis lavée à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée sous pression réduite. Après purification par flash-chromatographie sur colonne de silice (60 ; 35-70 μM), en éluant par de l'acétate d'éthyle pur, on obtient 520 mg d'ester de méthyle de l'acide 3-hydroxy-2-{3-[4-(5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazole-3-carbonyl)-pipérazin-1-yl]-benzoylamino}-propionique, sous forme d'une meringue beige dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre de masse (EI) : $m/z = 491$ (M^+)

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d_6 , δ en ppm) : 2,31 (s : 3H) ; 2,90 (mf : 2H) ; 3,19 (mf : 2H) ; 3,40 (mf : 2H) ; 3,67 (s : 3H) ; 3,73 (mf : 2H) ; 3,80 (t large, $J = 5,5$ Hz : 2H) ; 4,55 (mt : 1H) ; 5,06 (t très large, $J = 5,5$ Hz : 1H) ; 6,54 (s : 1H) ; 7,08 (mt : 1H) ; de 7,25 à 7,55 (mt : 8H) ; 8,51 (d, $J = 7,5$ Hz : 1H).

Exemple E36

[4-(3-Chloro-phényl)-pipérazin-1-yl]-(5-méthyl-2-pyrazin-2-yl-2H-pyrazol-3-yl)-méthanone

On procède de façon similaire à l'étape 2 de l'exemple E22 à partir de 150 mg de produit de l'étape 1 de l'exemple E22 et de 85 mg puis 39 mg de 2-chloropyrazine pour obtenir, après purification par flash-chromatographie sur colonne de silice (30-60 μM), en éluant par un mélange de dichlorométhane, méthanol et ammoniac (98/2/0,1 en volumes), 4 mg de [4-(3-chloro-phényl)-pipérazin-1-yl]-(5-méthyl-2-pyrazin-2-yl-2H-pyrazol-3-yl)-méthanone, sous forme d'une résine jaune dont les caractéristiques sont les suivantes :

Analyse LC/MS : $t_r = 3,90$; $m/z = 383$ (MH^+)

Spectre de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ en ppm) : 2.40 ppm (s, 3H) ; 3.11 ppm (m, 2H) ; 3.21 ppm (m, 2H) ; 3.50 ppm (m, 2H) ; 3.97 ppm (m, 2H) ; 6.32 ppm (s, 1H) ; 6.80 ppm (dl, $J = 8.5$ Hz, 1H) ; 6.89 ppm (m, 2H) ; 7.19 ppm (t, $J = 8.5$ Hz, 1H) ; 8.23 ppm (sl, 1H) ; 8.44 ppm (d, $J = 2.5$ Hz, 1H) ; 9.24 ppm (sl, 1H)

Exemple E37

[4-(3-Chloro-phényl)-pipérazin-1-yl]-(5-méthyl-2-thiazol-2-yl-2H-pyrazol-3-yl)-méthanone

On procède de façon similaire à l'étape 2 de l'exemple E22 à partir de 150 mg de produit de l'étape 1 de l'exemple E22 et de 121 mg puis 56 mg de 2-bromothiazole pour obtenir, après purification par flash-chromatographie sur colonne de silice (30-60 μM), en éluant par un mélange de toluène, acétate d'éthyle et triéthylamine (80/20/0,1 en volumes), 5 mg de [4-(3-chloro-phényl)-pipérazin-1-yl]-(5-méthyl-2-thiazol-2-yl-2H-pyrazol-3-yl)-méthanone, sous forme d'une huile jaune dont les caractéristiques sont les suivantes :

Analyse LC/MS : $t_r = 4,16$; $m/z = 388$ (MH^+)

Spectre de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ en ppm) : 2.36 ppm (s, 3H) ; 3.08 ppm (m, 2H) ; 3.32 ppm (m, 2H) ; 3.43 ppm (m, 2H) ; 3.97 ppm (m, 2H) ;

6.30 ppm (s, 1H) ; 6.78 ppm (dl, J=8.5 Hz, 1H) ; 6.87 ppm (m, 2H) ; 7.06 ppm (d, J= 3.5 Hz, 1H) ; 7.18 ppm (t, J= 8.5 Hz, 1H) ; 7.45 ppm (d, J= 3.5 Hz, 1H)

Exemple E38

2-{5-[4-(3-Chloro-phényl)-pipérazine-1-carbonyl]-3-méthyl-pyrazol-1-yl}-

5 nicotinonitrile

On procède de façon similaire à l'étape 2 de l'exemple E22 à partir de 150 mg de produit de l'étape 1 de l'exemple E22 et de 68 mg puis 32 mg de 2-chloro-3-cyanopyridine pour obtenir, après purification par flash-chromatographie sur colonne de silice (30-60 μ M), en éluant par un mélange de toluène, acétate d'éthyle et triéthylamine (80/20/0,1 en volumes), 7 mg de 10 2-{5-[4-(3-chloro-phényl)-pipérazine-1-carbonyl]-3-méthyl-pyrazol-1-yl}-nicotinonitrile, sous forme d'un solide blanc dont les caractéristiques sont les suivantes :

Analyse LC/MS : tr = 4,03 ; m/z = 408 (MH⁺)

15 Spectre de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 2.43 ppm (s, 3H) ; 3.19 ppm (m, 2H) ; 3.29 ppm (m, 2H) ; 3.66 ppm (m, 2H) ; 3.91 ppm (m, 2H) ; 6.38 (s, 1H) ; 6.82 ppm (dl, J=8.5Hz, 1H) ; 6.89 ppm (m, 2H) ; 7.21 ppm (t, J = 8.5 Hz, 1H) ; 7.31 ppm (dd, J= 5-7.5 Hz, 1H) ; 8.13 ppm (dd, J= 2-7.5 Hz, 1H) ; 8.52 ppm (dd, J= 2-5 Hz, 1H).

20 **Exemple E39**

Chlorhydrate de {4-[3-(1-Hydroxy-éthyl)-phényl]-pipérazin-1-yl}-(5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-méthanone

Etape 1 : A une solution de 2,78 g de N-phénylméthylpipérazine dans 100 mL de toluène, sont ajoutés 2,99 g de 3-bromo-acétophénone, 317 mg de 25 (R)-(+)-2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphtyl, 114 mg d'acétate de palladium et 1,59 g de tert-butylate de sodium. Après 20 heures de chauffage à 80°C, l'insoluble est filtré, 25 mL d'acétate d'éthyle et 25 mL d'eau sont ajoutés et la phase organique est décantée, puis lavée à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée sous pression réduite. Après purification 30 par flash-chromatographie sur colonne de silice (60 ; 35-70 μ M), en éluant par un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (20-70 en volumes), on obtient 0,4 g de 1-[3-(4-phénylméthyl-pipérazin-1-yl)-phényl]-éthanone, sous forme d'une huile orangée dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre de masse (EI) : m/z = 294(M⁺)

Etape 2 : En procédant de façon similaire à l'étape 3 de l'exemple 34, mais en remplaçant la [3-(4-phénylméthyl-pipérazin-1-yl)-phényl]-méthyl-amine par 0,7 g de 1-[3-(4-phénylméthyl-pipérazin-1-yl)-phényl]-éthanone, on obtient 0,3 g de 1-[3-(pipérazin-1-yl)-phényl]-éthanol, sous forme d'une huile orangée dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre de masse (EI) : $m/z = 294(M^+)$

Etape 3 : En procédant de façon similaire à la synthèse du [4-(3-chloro-phényl)-pipérazin-1-yl]-(5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-méthanone (exemple 1), mais en remplaçant la 1-(3-chloro-phényl)-pipérazine par 0,3 g de 1-(3-(pipérazin-1-yl)-phényl)-éthanol, on isole 0,15 g de chlorhydrate de {4-[3-(1-hydroxy-éthyl)-phényl]-pipérazin-1-yl}-(5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-méthanone, sous forme d'un solide blanc cassé amorphe dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre de masse (EI) : $m/z = 390(M^+)$

15 **Exemple E40**

N-(2-hydroxy-éthyl)-3-[4-(5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazole-3-carbonyl)-pipérazin-1-yl]-benzamide

En procédant de façon similaire à la synthèse de l'ester de méthyle du 3-hydroxy-2-{3-[4-(5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazole-3-carbonyl)-pipérazin-1-yl]-benzoylamino}-propionique de l'étape 2 de l'exemple E35, mais en remplaçant l'acide 2-amino-3-hydroxy-propionique (D,L) par 62 μ L d'éthanolamine, on obtient 0,36 g de N-(2-hydroxy-éthyl)-3-[4-(5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazole-3-carbonyl)-pipérazin-1-yl]-benzamide, sous forme d'une meringue beige dont les caractéristiques sont les suivantes :

25 Spectre de masse (EI) : $m/z = 433(M^+)$

Spectre de R.M.N. 1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 2,31 (s : 3H) ; 2,87 (mf : 2H) ; 3,17 (mf : 2H) ; 3,33 (mt : 2H) ; 3,39 (mf : 2H) ; 3,52 (mt : 2H) ; 3,73 (mf : 2H) ; 4,73 (t, $J = 5,5$ Hz : 1H) ; 6,54 (s : 1H) ; 7,04 (mt : 1H) ; de 7,20 à 7,55 (mt : 8H) ; 8,37 (t large, $J = 5,5$ Hz : 1H).

30 **Exemple E41**

[4-(Isoquinolin-4-yl)-piperazin-1-yl]-(5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-méthanone

En procédant de façon similaire à la synthèse du [4-(3-chloro-phényl)-pipérazin-1-yl]-(5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-méthanone (exemple 1),

mais en remplaçant la 1-(3-chloro-phényl)-pipérazine par 213,3 mg de 4-pipérazin-1-yl-isoquinoléine, qui peut être obtenué selon le brevet DE 19900544, on obtient 320 mg de [4-(isoquinolin-4-yl)-pipérazin-1-yl]-(5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-méthanone, sous forme d'un solide blanc dont les caractéristiques sont les suivantes :

Point de fusion (Kofler) : 166°C

Spectre de masse (EI) : $m/z = 397(M^+)$

Exemple E42

[4-(3-Chloro-phényl)-pipérazin-1-yl]-[2-(2,4-difluoro-phényl)-5-méthyl-2H-pyrazol-3-yl]-méthanone

Etape 1 : A une solution de 5,28 g de 2,4-dioxovalérate d'éthyle dans 35 mL de DMF et 35 mL d'éthanol sont ajoutés 3,35 g de chlorhydrate de méthylhydroxylamine puis 9,99 g d'acétate de sodium trihydraté. Après 2 heures d'agitation à 60°C, le mélange réactionnel est filtré et le filtrat concentré. L'huile obtenue est reprise dans l'éther isopropylique et la phase organique lavée par une solution aqueuse saturée de dihydrogénophosphate de sodium, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée sous pression réduite. Après purification par flash-chromatographie sur colonne de silice (40-63 μ M), en éluant par un mélange d'heptane et acétate d'éthyle (60/40 en volumes), on obtient 2,13 g de 2,4-dioximino-valérate d'éthyle A, sous forme d'un liquide incolore dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre de masse (EI) : $m/z = 216 (M^+)$

Etape 2 : A une solution de 1,65 g de 1-(3-chlorophényl)pipérazine dans 45 mL de toluène, sont ajoutés, à 25°C, 5,6 mL de solution 2M de triméthylaluminium dans le toluène puis, à 60°C, une solution de 1,21 g de dioxime A (étape 1 de l'exemple présent) dans 10 mL de toluène. Le milieu réactionnel est agité pendant 1 heure à 75°C puis versé sur 100 mL d'une solution aqueuse 1M de tartrate double de sodium et de potassium et extrait à l'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et concentrée sous pression réduite. Après purification par flash-chromatographie sur colonne de silice (40-63 μ M), en éluant par un mélange d'heptane et acétate d'éthyle (80/20 en volumes), on obtient 1,15 g de N-[4-(3-chlorophényl)pipérazin-yl]-2,4-dioximino-valéramide B, sous forme d'une huile jaune dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre de masse (ES) : $m/z = 367 (MH^+)$

Etape 3 : A une solution de 110 mg d'amide B dans 0,6 ml d'acide acétique et 0,3 mL de méthylglycol, est ajouté, à 25°C, 108 mg de chlorhydrate de 2,4-difluorophénylhydrazine. Le milieu réactionnel est agité pendant 3,5 heures à 100°C puis concentré. Après purification par flash-chromatographie sur colonne de silice (40-63 μ M), en éluant par un mélange d'heptane et acétate d'éthyle (70/30 en volumes), on obtient 101 mg de [4-(3-chloro-phényl)-pipérazin-1-yl]-[2-(2,4-difluoro-phényl)-5-méthyl-2H-pyrazol-3-yl]-méthanone, sous forme d'un solide jaune pâle dont les caractéristiques sont les suivantes:

- 10 Analyse LC/MS : tr = 4,34 ; m/z = 417 (MH⁺)
 Spectre de RMN ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm) : 2.29 ppm (s, 3H) ; 3.18 ppm (m, 4H) ; 3.66 ppm (m, 4H) ; 6.60 ppm (s, 1H) ; 6.82 (dd, J = 2- 8.5 Hz, 1H) ; 6.91 ppm (dd, J= 2- 8.5 Hz, 1H) ; 6.97 ppm (t, J= 2 Hz, 1H) ; 7.22 ppm (m, 2H) ; 7.45 ppm (ddd, J= 2.5-9- 11 Hz, 1H) ; 7.61 ppm (dt, 6- 9Hz, 1H).

Exemple E43

[4-(3-Chloro-phényl)-pipérazin-1-yl]-[5-méthyl-2-(2,3,5,6-tétrafluoro-phényl)-2H-pyrazol-3-yl]-méthanone

- On procède de façon similaire à l'exemple E42 à partir de 75 mg d'amide B, obtenu à l'étape 2 de l'exemple E42, et de 109 mg de 2,3,5,6-tétrafluorophénylhydrazine en présence de 76 mg d'acide paratoluène-sulfonique monohydraté, pendant 9 heures à 100°C, pour obtenir, après purification par flash-chromatographie sur colonne de silice (40-63 μ M), en éluant par un mélange d'heptane et acétate d'éthyle (80/20 en volumes), 14 mg de [4-(3-chloro-phényl)-pipérazin-1-yl]-[5-méthyl-2-(2,3,5,6-tétrafluoro-phényl)-2H-pyrazol-3-yl]-méthanone, sous forme d'un solide jaune dont les caractéristiques sont les suivantes :

- 30 Analyse LC/MS : tr = 4,51 ; m/z = 453 (MH⁺)
 Spectre de RMN ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm) : 2.32 ppm (s, 3H) ; 3.22 ppm (m, 4H) ; 3.66 ppm (m, 2H) ; 3.77 ppm (m, 2H) ; 6.79 ppm (s, 1H) ; 6.83 ppm (dd, 2.5 -8.5 Hz, 1H) ; 6.92 ppm (dd, J= 2.5- 8.5 Hz, 1H) ; 6.98 ppm (t, J= 2.5 Hz, 1H) ; 7.24 ppm (t, J= 8.5 Hz, 1H) ; 8.10 ppm (m, 1H)

Exempl E44

- 35 [4-(3-Chloro-phényl)-pipérazin-1-yl]-[2-(2,5-dichloro-phényl)-5-méthyl-2H-pyrazol-3-yl]-méthanone

A une solution de 190 mg d'amide B, obtenu à l'étape 2 de l'exemple E42, dans 1,5 mL d'acide acétique, on ajoute, à 25°C, 184 mg de 2,5-dichloro-phénylhydrazine et 197 mg d'acide paratoluènesulfonique monohydraté. Le milieu réactionnel est agité pendant 1,5 heures à 100°C puis concentré.

- 5 Après purification par flash-chromatographie sur colonne de silice (60 ; 40-63 μ M), en éluant par un mélange d'heptane et acétate d'éthyle (80/20 en volumes), on obtient 84 mg de [4-(3-chloro-phényl)-pipérazin-1-yl]-[2-(2,5-dichloro-phényl)-5-méthyl-2H-pyrazol-3-yl]-méthanone, sous forme d'un solide jaune dont les caractéristiques sont les suivantes :
- 10 Analyse LC/MS : tr = 4,62 ; m/z = 449 (MH⁺)
- Spectre de RMN ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm) : 2.29 ppm (s, 3H) ; 3.20 ppm (m, 4H) ; 3.65 ppm (m, 2H) ; 3.76 ppm (m, 2H) ; 6.64 ppm (s, 1H) ; 6.82 ppm (dd, J= 2.5- 8.5 Hz, 1H) ; 6.91 ppm (dd, J= 2.5- 8.5 Hz, 1H) ; 6.97 ppm (t, J= 2.5 Hz, 1H) ; 7.23 ppm (t, J= 8.5 Hz, 1H) ; 7.56 ppm (dd, 2.5- 8.5 Hz, 1H) ; 7.62 ppm (d, J= 2.5 Hz, 1H) ; 7.63 ppm (d, J= 8.5 Hz).
- 15

Exemple E45

[4-(3-Chloro-phényl)-pipérazin-1-yl]-(5-méthyl-2-o-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-méthanone

- A une solution de 106 mg d'amide B, obtenu à l'étape 2 de l'exemple E42 dans 1,0 mL d'acide acétique, on ajoute à 25°C 55 mg de chlorhydrate d'orthotolylhydrazine. Le milieu réactionnel est agité pendant 2 heures à 100°C puis concentré. Après purification par flash-chromatographie sur colonne de silice (30-60 μ M), en éluant par un mélange d'heptane et acétate d'éthyle (80/20 en volumes), on obtient 22 mg de [4-(3-chloro-phényl)-pipérazin-1-yl]-(5-méthyl-2-o-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-méthanone, sous forme d'un solide blanc dont les caractéristiques sont les suivantes :
- 20
- 25

Analyse LC/MS : tr = 4,31 ; m/z = 495 (MH⁺)

Exemple E46

- Chlorhydrate de (1-phényl-1H-pyrrol-2-yl)-[4-(pyridin-3-yl)-pipérazin-1-yl]-méthanone
- 30 On procède de façon similaire à la synthèse du [4-(3-chloro-phényl)-pipérazin-1-yl]-(5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-méthanone (exemple 1), mais en remplaçant la 1-(3-chloro-phényl)-pipérazine par 65,4 mg de 1-(pyridin-3-yl)-pipérazine, qui peut être obtenue selon *Chem. Pharm. Bull.*, 49, 1314 (2001), et en remplaçant l'acide 5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazole-3-
- 35

carboxylique par 75 mg d'acide 1-phényl-1H-pyrrole-2-carboxylique, qui peut être obtenu selon *Synth. Commun.*, **28**, 443 (1998). On isole ainsi 77 mg de chlorhydrate de (1-phényl-1H-pyrrol-2-yl)-[(4-(pyridin-3-yl)-pipérazin-1-yl)-méthanone, sous forme d'un solide jaune dont les caractéristiques sont les suivantes :

Point de fusion (Kofler) : 180°C

Spectre de masse (EI) : $m/z = 332$ (M^+)

Exemple E47

[4-(3-Chloro-phényl)-pipérazin-1-yl]-[2-(2,5-diméthyl-phényl)-5-méthyl-2H-pyrazol-3-yl]-méthanone

On procède de façon similaire à l'exemple E45 à partir de 106 mg d'amide B, obtenu à l'étape 2 de l'exemple E42, et de 60 mg de chlorhydrate de 2,5-diméthylphénylhydrazine pour obtenir, après purification par flash-chromatographie sur colonne de silice (30-60 μ M), en éluant par un mélange d'heptane et acétate d'éthyle (80/20 en volumes), 46 mg de [4-(3-chloro-phényl)-pipérazin-1-yl]-[2-(2,5-diméthyl-phényl)-5-méthyl-2H-pyrazol-3-yl]-méthanone, sous forme d'un solide blanc dont les caractéristiques sont les suivantes :

Analyse LC/MS : $t_r = 4,48$; $m/z = 409$ (MH^+)

Exemple E48

[4-(3-Chloro-phényl)-pipérazin-1-yl]-(2-cyclohexyl-5-méthyl-2H-pyrazol-3-yl)-méthanone

On procède de façon similaire à l'exemple E45 à partir de 106 mg d'amide B, obtenu à l'étape 2 de l'exemple E42, et de 74 mg de chlorhydrate de cyclohexylhydrazine, pendant 6 heures à 100°C, pour obtenir, après purification par flash-chromatographie sur colonne de silice (30-60 μ M), en éluant par un mélange d'heptane et acétate d'éthyle (80/20 en volumes), 70 mg de [4-(3-chloro-phényl)-pipérazin-1-yl]-(2-cyclohexyl-5-méthyl-2H-pyrazol-3-yl)-méthanone, sous forme d'un solide blanc dont les caractéristiques sont les suivantes :

Analyse LC/MS : $t_r = 4,51$; $m/z = 387$ (MH^+)

Exemple E49

[4-(3-Chloro-phényl)-pipérazin-1-yl]-[5-méthyl-2-(4-nitro-phényl)-2H-pyrazol-3-yl]-méthanone

On procède de façon similaire à l'exemple E45 à partir de 165 mg d'amide B, obtenu à l'étape 2 de l'exemple 42, et de 105 mg de 4-nitrophénylhydrazine en présence de 104 mg d'acide paratoluènesulfonique monohydraté, pendant 4 heures à 100°C ; pour obtenir, après purification par flash-chromatographie sur colonne de silice (40-63 μ M), en éluant par un mélange d'heptane et d'acétate d'éthyle (80/20 en volumes), 148 mg de [4-(3-chloro-phényl)-pipérazin-1-yl]-[5-méthyl-2-(4-nitro-phényl)-2H-pyrazol-3-yl]-méthanone, sous forme d'un solide jaune dont les caractéristiques sont les suivantes :

Analyse LC/MS : tr = 4,36 ; m/z = 426 (MH⁺)

Spectre de RMN ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm) : 2.31 ppm (s, 3H) ; 3.11 ppm (m, 2H) ; 3.28 ppm (masqués, 2H) ; 3.53 ppm (m, 2H) ; 3.74 ppm (m, 2H) ; 6.66 ppm (s, 1H) ; 6.81 ppm (dd, J= 2.5- 8.5 Hz, 1H) ; 6.88 ppm (dd, J= 2.5- 8.5 Hz, 1H) ; 6.94 ppm (t, J= 2.5 Hz, 1H) ; 7.22 ppm (t, J = 8.5 Hz, 1H) ; 7.70 et 8.33 ppm (système AA'BB', 4H).

15 **Exemple E50**

[4-(3-Chloro-phényl)-pipérazin-1-yl]-[5-méthyl-2-(4-trifluorométhyl-phényl)-2H-pyrazol-3-yl]-méthanone

On procède de façon similaire à l'exemple E45 à partir de 165 mg d'amide B, obtenu à l'étape 2 de l'exemple E42, et de 120 mg de 4-(trifluorométhyl)phénylhydrazine en présence de 104 mg d'acide paratoluènesulfonique monohydraté, pendant 5 heures à 100°C, pour obtenir, après purification par flash-chromatographie sur colonne de silice (40-63 μ M), en éluant par un mélange d'heptane et acétate d'éthyle (80/20 en volumes), 98 mg de [4-(3-chloro-phényl)-pipérazin-1-yl]-[5-méthyl-2-(4-trifluorométhyl-phényl)-2H-pyrazol-3-yl]-méthanone, sous forme d'un solide blanc dont les caractéristiques sont les suivantes :

Analyse LC/MS : tr = 4,61 ; m/z = 449 (MH⁺)

Spectre de RMN ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm) : 2.31 ppm (s, 3H) ; 3.01 ppm (m, 2H) ; 3.23 ppm (m, 2H) ; 3.48 ppm (m, 2H) ; 3.72 ppm (m, 2H) ; 6.61 ppm (s, 1H) ; 6.82 ppm (dd, J= 2.5- 8.5 Hz, 1H) ; 6.87 ppm (dd, J= 2.5- 8.5 Hz, 1H) ; 6.93 ppm (t, J= 2.5 Hz, 1H) ; 7.22 ppm (t, J= 8.5 Hz, 1H) ; 7.66 et 7.85 ppm (système AA'BB', 4H).

Ex mple E51

Chlorydrate de [4-(3,5-Diméthoxy-phényl)-pipérazin-1-yl]-(1-phényl-1H-pyrrol-2-yl)-méthanone.

- En procédant de façon similaire à la synthèse du [4-(3-chloro-phényl)-pipérazin-1-yl]-(5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-méthanone (exemple 1), mais en remplaçant la 1-(3-chloro-phényl)-pipérazine par 89 mg de 1-(3,5-diméthoxy-phényl)-pipérazine et en remplaçant l'acide 5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazole-3-carboxylique par 75 mg d'acide 1-phényl-1H-pyrrole-2-carboxylique, qui peut être obtenu selon *Synth. Comm.*, **28**, 443 (1998), on isole 30 mg de chlorhydrate de [4-(3,5-diméthoxy-phényl)-pipérazin-1-yl]-(1-phényl-1H-pyrrol-2-yl)-méthanone, sous forme d'un solide blanc amorphe dont les caractéristiques sont les suivantes :
- 10 Spectre de masse (EI) : $m/z = 391$ (M⁺)

Exemple E52

- [4-(3-Chloro-phényl)-pipérazin-1-yl]-[5-méthyl-2-(pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-méthanone
- En procédant de façon similaire à la synthèse du [4-(3-chloro-phényl)-pipérazin-1-yl]-(5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-méthanone (exemple 1), mais en remplaçant l'acide 5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazole-3-carboxylique par 203 mg de d'acide 5-méthyl-2-(pyridin-3-yl)-2H-pyrazole-3-carboxylique, qui peut être obtenu selon J. Het. Chem., **36**, 217 (1999), on obtient 290 mg de [4-(3-chloro-phényl)-pipérazin-1-yl]-[5-méthyl-2-(pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-méthanone, sous forme d'un solide beige dont les caractéristiques sont les suivantes :
- 15 Point de fusion (Kofler) : 124°C
- 20 Spectre de masse (EI) : $m/z = 381$ (M⁺)

Exemple E53

- [4-(3,5-Diméthoxy-phényl)-pipérazin-1-yl]-[5-méthyl-2-(pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-méthanone
- En procédant de façon similaire à la synthèse du [4-(3-chloro-phényl)-pipérazin-1-yl]-[5-méthyl-2-(pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-méthanone (exemple 1), mais en remplaçant la 1-(3-chloro-phényl)-pipérazine par 602 mg de 1-(3,5-diméthoxy-phényl)-pipérazine, et l'acide 5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazole-3-carboxylique par 600 mg d'acide 5-méthyl-2-pyridin-3-yl-2H-pyrazole-3-carboxylique, qui peut être obtenu selon J. Het. Chem., **36**, 217 (1999), on obtient 800 mg de [4-(3,5-diméthoxy-phényl)-pipérazin-1-yl]-[5-méthyl-2-(pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-méthanone, sous forme d'un solide blanc dont les caractéristiques sont les suivantes :
- 30
- 35

Point de fusion (Kofler) : 60°C

Spectre de masse (EI) : $m/z = 407$ (M^+)

Exemple E54

[4-(4-Fluoro-3-pyridinyl)-pipérazin-1-yl]-(5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-
méthanone

En procédant, en 3 étapes, de façon similaire à la synthèse du [4-(5-chloro-3-pyridinyl)-pipérazin-1-yl]-(5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-méthanone (exemple 33), mais en remplaçant à l'étape 1 de la synthèse la 3,5-dichloropyridine par 3,52 g de 5-bromo-2-fluoropyridine, on obtient à l'étape 3 de la synthèse 433 mg de [4-(4-fluoro-3-pyridinyl)-pipérazin-1-yl]-(5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-méthanone, sous forme d'un solide dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}-d_6$, δ en ppm) : 2,31 (s : 3H) ; 2,85 (mf : 2H) ; 3,13 (mf : 2H) ; 3,39 (mf : 2H) ; 3,72 (mf : 2H) ; 6,54 (s : 1H) ; 7,05 (dd, $J = 9$ et 3 Hz : 1H) ; 7,37 (tt, $J = 7$ et 1,5 Hz : 1H) ; de 7,35 à 7,60 (mt : 5H) ; 7,79 (dd, $J = 3$ et 1,5 Hz : 1H).

Exemple E55

3-{5-[4-(3-Chloro-phényl)-pipérazine-1-carbonyl]-3-trifluorométhyl-pyrazol-1-yl}-benzonitrile

En procédant de façon similaire à la synthèse du [4-(3-chloro-phényl)-pipérazin-1-yl]-(5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-méthanone (exemple 1), mais en remplaçant l'acide 5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazole-3-carboxylique par 100 mg d'acide 2-(3-cyano-phényl)-5-trifluorométhyl-2H-pyrazole-3-carboxylique, qui peut être obtenu selon le brevet WO 02/000647, on obtient 72 mg de 3-{5-[4-(3-chloro-phényl)-pipérazine-1-carbonyl]-3-trifluorométhyl-pyrazol-1-yl}-benzonitrile, sous forme d'une meringue blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre de masse (EI) : $m/z = 459$ (M^+)

Exemple E56

3-{5-[4-(3,5-diméthoxy-phényl)-pipérazine-1-carbonyl]-3-trifluorométhyl-pyrazol-1-yl}-benzonitrile

En procédant de façon similaire à la synthèse du [4-(3-chloro-phényl)-pipérazin-1-yl]-(5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-méthanone (exemple 1), mais en remplaçant la 1-(3-chloro-phényl)-pipérazine par 79 mg de 1-(3,5-

- diméthoxy-phényl)-pipérazine et en remplaçant l'acide 5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazole-3-carboxylique par 100 mg d'acide 2-(3-cyano-phényl)-5-trifluorométhyl-2H-pyrazole-3-carboxylique, qui peut être obtenu selon le brevet WO 02/000647, on obtient 118 mg de 3-{5-[4-(3,5-diméthoxy-phényl)-pipérazine-1-carbonyl]-3-trifluorométhyl-pyrazol-1-yl}-benzonitrile, sous forme d'une meringue blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :
- Spectre de masse (EI) : $m/z = 485$ (M^+)

Exemple E57

- 3-[4-(1-Phényl-1H-pyrrole-2-carbonyl)-pipérazin-1-yl]-benzamide
- 10 En procédant de façon similaire à la synthèse du [4-(3-chloro-phényl)-pipérazin-1-yl]-(5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-méthanone (exemple 1), mais en remplaçant la 1-(3-chloro-phényl)-pipérazine par 113,2 mg de 3-pipérazin-1-yl-benzamide, qui peut être obtenu selon le brevet WO 98/00400 et en remplaçant l'acide 5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazole-3-
- 15 carboxylique par 75 mg d'acide 1-phényl-1H-pyrrole-2-carboxylique, qui peut être obtenu selon *Synth. Comm.*, **28**, 443 (1998), on obtient 65 mg de 3-[4-(1-phényl-1H-pyrrole-2-carbonyl)-pipérazin-1-yl]-benzamide, sous forme d'un solide beige amorphe dont les caractéristiques sont les suivantes :
- Spectre de masse (EI) : $m/z = 374$ (M^+)

Exemple E58

- [2-(3-Fluoro-phényl)-5-méthyl-2H-pyrazol-3-yl]-(4-pyridin-3-yl-pipérazin-1-yl)-méthanone
- En procédant de façon similaire à la synthèse du [4-(3-chloro-phényl)-pipérazin-1-yl]-(5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-méthanone, mais en remplaçant la 1-(3-chloro-phényl)-pipérazine par 214 mg de 1-pyridin-3-yl-pipérazine qui peut être obtenu selon *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, **49**, 1314 (2001) et en remplaçant l'acide 5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazole-3-
- 25 carboxylique par 288,7 mg d'acide 2-(3-fluoro-phényl)-5-méthyl-2H-pyrazole-3-carboxylique qui peut être obtenu selon *J. Het. Chem.*, **30**, 304 (1993),
- 30 280 mg de [2-(3-fluoro-phényl)-5-méthyl-2H-pyrazol-3-yl]-(4-pyridin-3-yl-pipérazin-1-yl)-méthanone sont obtenus sous forme d'une poudre blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :
- Point de fusion (Kofler) : 132°C
- Spectre de masse (EI) : $m/z = 365$ (M^+)

Exemple E59

[4-(4-Bromo-3-chloro-phényl)-pipérazin-1-yl]-(5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-méthanone

A une solution de 300 mg de [4-(3-chloro-phényl)-pipérazin-1-yl]-(5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-méthanone (exemple 1) dans 6 ml de tétrachlorure de carbone sont ajoutés 140 mg de N-bromosuccinimide et 6,5 mg de 2,2'-azobis(2-méthyl-propionitrile). Le mélange réactionnel est porté au reflux sous irradiation d'une lampe de 250 W (lumière blanche) pendant 3 heures puis filtré et concentré sous pression réduite. Après purification par flash-chromatographie sur colonne de silice (40-63 μ M), en éluant par un mélange de toluène et acétate d'éthyle (80/20 en volumes), on obtient 350 mg de [4-(4-bromo-3-chloro-phényl)-pipérazin-1-yl]-(5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-méthanone, sous forme d'une huile jaune pâle dont les caractéristiques sont les suivantes :

Analyse LC/MS : tr = 4,49 ; m/z = 458 (MH⁺)

Spectre de RMN ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm) : 2.29 ppm (s, 3H) ; 2.89 ppm (m, 2H) ; 3.17 ppm (m, 2H) ; 3.34 ppm (m, 2H) ; 3.66 ppm (m, 2H) ; 6.51 ppm (s, 1H) ; 6.80 ppm (dl J= 8.5 Hz, 1H) ; 7.09 ppm (sl, 1H) ; 7.35 ppm (tl, J= 8Hz, 1H) ; de 7.41 à 7.52 ppm (m, 5H).

Exemple E60

(5-hydroxyméthyl-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-[4-(3-chloro-phényl)-pipérazin-1-yl]-méthanone

On procède de façon similaire à l'étape 3 de l'exemple E73, à partir de 0.3 g d'ester éthylique de l'acide 3-benzoyloxyméthyl-1-phényl-1-H-pyrazole-5-carboxylique obtenu à l'étape 2 de l'exemple 73 et 537 mg de 1-(3-chlorophényl)pipérazine pour obtenir, après purification par flash-chromatographie sur colonne de silice (40-63 μ M), en éluant par un mélange de dichlorométhane et acétate d'éthyle (80/20 en volumes), 253 mg de (5-hydroxyméthyl-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-[4-(3-chloro-phényl)-pipérazin-1-yl]-méthanone sous forme d'un solide blanc dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre de masse(ES) : m/z = 422 (MH⁺)

Ex mpl E61

(5-Benzyloxy-2-pyridin-2-yl-2H-pyrazol-3-yl)-[4-(3-chloro-phényl)-pipérazin-1-yl]-méthanone

Etape 1 : A une solution de 3,12 g d'ester éthylique de l'acide 5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carboxylique, qui peut être préparé selon Chem. Pharm. Bull. 31(4) 1228 (1983) en utilisant du toluène à la place du benzène, dans 40 mL de dichlorométhane et 3,1 mL de triéthylamine, refroidie à 0°C, on ajoute une solution de 4,58 g d'anhydride de N-terbutoxycarbonyl (Boc₂O) dans 40 mL de dichlorométhane. Le milieu réactionnel est agité pendant 3 heures à température ambiante, puis lavé par une solution aqueuse saturée de dihydrogénophosphate de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et concentrée sous pression réduite. Après purification par flash-chromatographie sur colonne de silice (40-63 μ M), en éluant par un mélange de cyclohexane et acétate d'éthyle (80/20 en volumes), on obtient 3,26 g de diester 1-tert-butylique 3-éthylique du diacide 5-hydroxy-pyrazole-1,3-dicarboxylique, sous forme d'un solide blanc dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre de masse (ES): $m/z = 257$ (MH⁺)

Etape 2 : A 796 mg de produit de l'étape 1 de l'exemple présent et 1,11 g de carbonate de césium dans 15 mL de DMF à -5°C, on ajoute une solution de 0,37 mL de bromure de benzyle dans 3 mL de DMF. Le milieu réactionnel est agité pendant 3 heures à 0°C, puis versé sur une solution aqueuse saturée de dihydrogénophosphate de sodium et extrait à l'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et concentrée sous pression réduite. Après purification par flash-chromatographie sur colonne de silice (40-63 μ M), en éluant par un mélange d'heptane et acétate d'éthyle (90/10 en volumes), on obtient 117 mg de diester 1-tert-butylique 3-éthylique du diacide 5-benzyloxy-pyrazole-1,3-dicarboxylique, sous forme d'un solide blanc dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre de masse (ES) : $m/z = 347$ (MH⁺)

Etape 3 : A 1,50 g de produit de l'étape 2 de l'exemple présent dans 12 mL de dichlorométhane à température ambiante, on ajoute 3 mL d'acide trifluoroacétique. Le milieu réactionnel est agité pendant 1 heure à température ambiante, concentré sous pression réduite, puis purifié par flash-chromatographie sur colonne de silice (40-63 μ M), en éluant par un mélange de dichlorométhane et acétate d'éthyle (97/3 en volumes), pour obtenir 340 mg d'ester éthylique de l'acide 5-benzyloxy-2H-pyrazole-3-carboxylic sous forme d'un solide blanc dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre de masse (ES) : $m/z = 247$ (MH^+)

- Etape 4** : On procède de façon similaire à l'étape 2 de l'exemple E42 à partir de 320 mg de produit de l'étape 3 de l'exemple présent et 537 mg de 1-(3-chlorophényl)pipérazine pour obtenir, après purification par flash-chromatographie sur colonne de silice (40-63 μM), en éluant par un mélange de dichlorométhane et acétate d'éthyle (80/20 en volumes), 173 mg de
- 5 (5-benzyloxy-1H-pyrazol-3-yl)-[4-(3-chloro-phényl)-pipérazin-1-yl]-méthanone sous forme d'un solide blanc dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre de masse(ES) : $m/z = 397$ (MH^+)

- 10 **Etape 5** : Dans un réacteur pour micro-ondes, on place 100 mg de produit de l'étape 4 de l'exemple présent, 10 mg d'iodure cuivreux, 2,0 mL de 1,4-dioxanne, 30 μL de trans-1,2-diaminocyclohexane, 115 mg de carbonate de césium, 37 μL de 2-bromopyridine, 30 μL de 1-hexyl-3-methylimidazolium pentafluorophosphate, puis on soumet au champ micro-ondes pendant
- 15 15 minutes à 140°C. On filtre, rince avec 0,5 mL de 1,4-dioxanne, rajoute 10 mg d'iodure cuivreux, 30 μL de trans-1,2-diaminocyclohexane, 115 mg de carbonate de césium, 37 μl de 2-bromopyridine, 30 μl de 1-hexyl-3-methylimidazolium pentafluorophosphate, puis on soumet de nouveau au champ micro-ondes pendant 15 minutes à 140°C. Le mélange réactionnel est
- 20 versé sur 20 mL d'eau et extrait à l'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et concentrée sous pression réduite. Après purification par flash-chromatographie sur colonne de silice (40-63 μM), en éluant par un mélange de dichlorométhane et acétate d'éthyle (80/20 en volumes), on obtient 62 mg de (5-benzyloxy-2-pyridin-2-yl-2H-pyrazol-3-yl)-[4-
- 25 (3-chloro-phényl)-pipérazin-1-yl]-méthanone sous forme d'une gomme orange dont les caractéristiques sont les suivantes :

Analyse LC/MS : $tr = 4,77$; $m/z = 474$ (MH^+)

- Spectre deRMN 1H (400 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 3.08 ppm (m, 2H) ; 3.31 ppm (masqués, 4H) ; 3.74 ppm (m, 2H) ; 5.30 ppm (s, 2H) ; 6.25
- 30 ppm (s, 1H) ; 6.81 ppm (dd, $J = 2.5- 8.5$ Hz, 1H) ; 6.88 ppm (dd, $J = 2.5- 8.5$ Hz, 1H) ; 6.94 ppm (t, $J = 2.5$ Hz, 1H) ; 7.21 ppm (t, $J = 8.5$ Hz, 1H) ; 7.26 ppm (ddd, $J = 1- 5- 7.5$ Hz, 1H) ; 7.36 ppm (tl, $J = 8.5$ Hz, 1H) ; 7.41 ppm (tl, $J = 8.5$ Hz, 2H) ; 7.51 ppm (dl, $J = 8.5$ Hz, 2H) ; 7.76 ppm (td, $J = 1- 8.5$ Hz, 1H) ; 7.96 ppm (ddd, $J = 2- 7.5- 8.5$ Hz, 1H) ; 8.30 ppm (ddd, $J = 1- 2- 5$ Hz, 1H).

Exemple E62

(5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-[4-(2-nitro-phényl)-pipérazin-1-yl]-méthanone

- En procédant de façon similaire à la synthèse du [4-(3-chloro-phényl)-pipérazin-1-yl]-(5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-méthanone (exemple 1), mais en remplaçant la 1-(3-chloro-phényl)-pipérazine par 414,5 mg de 1-(2-nitro-phényl)-pipérazine, on obtient 490 mg de (5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-[4-(2-nitro-phényl)-pipérazin-1-yl]-méthanone, sous forme d'un solide jaune dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Point de fusion (Kofler) : 127°C
Spectre de masse (EI) : $m/z = 391(M^+)$

Exemple E63

[4-(3,5-Diméthyl-phényl)-pipérazin-1-yl]-(5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-méthanone

- En procédant de façon similaire à la synthèse du [4-(3-chloro-phényl)-pipérazin-1-yl]-(5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-méthanone (exemple 1), mais en remplaçant la 1-(3-chloro-phényl)-pipérazine par 380,6 mg de 1-(3,5-diméthyl-phényl)-pipérazine, on obtient 450 mg de [4-(3,5-diméthyl-phényl)-pipérazin-1-yl]-(5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-méthanone, sous forme d'un solide blanc dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Point de fusion (Kofler) : 109°C
Spectre de masse (EI) : $m/z = 374(M^+)$

Exemples E64 et E65

- [5-Bromo-2-(4-bromo-phényl)-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(3-chloro-phényl)-pipérazin-1-yl]-méthanone (exemple E64) et
[5-Bromo-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(3-chloro-phényl)-pipérazin-1-yl]-méthanone (exemple E65)

- Etape 1 : La synthèse de l'ester éthylique de l'acide 5-bromo-2-phényl-2H-pyrazole-3-carboxylique, selon *Tetrahedron Lett.*, **40**, 2605 (1999), à partir de 1,64 g d'acide (phényl-hydrazono)acétique et 3,56 g de N-bromosuccinimide dans 40 mL de DMF puis addition de 5,1 mL de propiolate d'éthyle et 1,4 mL de triéthylamine donne après 2 purifications successives par flash-chromatographie sur colonne de silice (40-63 μ M), en éluant respectivement par un mélange d'heptane et acétate d'éthyle (90/10 en volumes) et pour les

fractions encore impures par un autre mélange de cyclohexane et acétone (95/5 en volumes) :

57 mg d'ester d'éthylque de l'acide 5-bromo-2-(4-bromo-phényl)-2H-pyrazole-3-carboxylique, sous forme d'un solide orange dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre de masse (ES) : $m/z = 374$ (MH^+)

Spectre de RMN 1H (400 MHz, $(CD_3)_2SO$ d_6 , δ en ppm) : 1.16 ppm (t, $J = 7$ Hz, 3H) ; 4.18 ppm (q, $J = 7$ Hz, 2H) ; 7.24 ppm (s, 1H) ; 7.47 et 7.70 ppm (système AA'BB', 4H).

et

520 mg d'ester éthylque de l'acide 5-bromo-2-phényl-2H-pyrazole-3-carboxylique, sous forme d'un solide orange dont les caractéristiques sont en accord avec celles de la littérature.

Etape 2 : On procède de façon similaire à l'étape 2 de l'exemple E42 à partir de 192 mg d'ester éthylque de l'acide 5-bromo-2-phényl-2H-pyrazole-3-carboxylique, contenant 10 à 20 % d'ester d'éthylque de l'acide 5-bromo-2-(4-bromo-phényl)-2H-pyrazole-3-carboxylique, et 256 mg de 1-(3-chlorophényl)piperazine pour obtenir, après purification par flash-chromatographie sur colonne de silice (40-63 μM), en éluant par un mélange de cyclohexane et acétate d'éthyle (80/20 en volumes) :

8 mg de [5-bromo-2-(4-bromo-phényl)-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(3-chloro-phényl)-pipérazin-1-yl]-méthanone (exemple **E64**), sous forme d'un solide jaune pâle dont les caractéristiques sont les suivantes :

Analyse LC/MS : $tr = 4,78$; $m/z = 523$ (MH^+)

Spectre de RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm) : 2.84 ppm (m, 2H) ; 3.14 ppm (m, 2H) ; 3.32 ppm (m, 2H) ; 3.84 ppm (m, 2H) ; 6.58 ppm (s, 1H) ; 6.72 ppm (dd, $J = 2.5-8.5$ Hz, 1H) ; 6.82 ppm (t, $J = 2.5$ Hz, 1H) ; 6.90 ppm (dd, $J = 2.5-8.5$ Hz, 1H) ; 7.18 ppm (t, $J = 8.5$ Hz, 1H) ; 7.42 et 7.59 ppm (système AA'BB', 4H).

et

108 mg de (5-bromo-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-[4-(3-chloro-phényl)-piperazin-1-yl]-méthanone (exemple **E65**), sous forme d'un solide blanc dont les caractéristiques sont les suivantes :

Analyse LC/MS : $tr = 4,51$; $m/z = 445$ (MH^+)

Exemple E66

[4-(3-Chloro-phényl)-pipérazin-1-yl]-(2,5-diphényl-2H-pyrazol-3-yl)-méthanone

Dans un réacteur pour micro-ondes, à 90 mg du produit de l'exemple E65, 35 mg d'acide phénylboronique et 42 mg de carbonate de sodium dans 2 mL de DMF sont ajoutés 22 mg de tétrakis(triphénylphosphine)palladium(0) et 0,5 mL d'eau. Le mélange réactionnel est soumis au champ micro-ondes pendant 5 minutes à 140°C, puis versé sur 10 mL de solution aqueuse saturée de dihydrogénophosphate de sodium et extrait à l'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et concentrée sous pression réduite. Après purification par flash-chromatographie sur colonne de silice (30-60 μ M), en éluant par un mélange de cyclohexane et acétone (80/20 en volumes), on obtient 50 mg de [4-(3-chloro-phényl)-pipérazin-1-yl]-(2,5-diphényl-2H-pyrazol-3-yl)-méthanone, sous forme d'une résine jaune dont les caractéristiques sont les suivantes :

Analyse LC/MS : tr = 4,77 ; m/z = 443 (MH⁺)

Exemple E67

[4-(3-Chloro-phényl)-pipérazin-1-yl]-[2-phényl-5-(pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-méthanone

On procède de façon similaire à l'exemple E66 à partir de 74 mg du produit de l'exemple E65 et 29 mg d'acide pyridyl-3-boronique pour obtenir, après purification par flash-chromatographie sur colonne de silice (30-60 μ M), en éluant par un mélange de dichlorométhane et acétate d'éthyle (80/20 en volumes), 35 mg de [4-(3-chloro-phényl)-pipérazin-1-yl]-[2-phenyl-5-(pyridin-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-méthanone, sous forme d'un solide blanc dont les caractéristiques sont les suivantes :

Analyse LC/MS : tr = 4,08 ; m/z = 444 (MH⁺)

Exemple E68

[4-(3-Chloro-phényl)-pipérazin-1-yl]-[2-phényl-5-(thiophen-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-méthanone

On procède de façon similaire à l'exemple E66 à partir de 74 mg du produit de l'exemple E65 et 30 mg d'acide thiényl-3-boronique pour obtenir, après purifications successives par flash-chromatographie sur colonne de silice (30-60 μ M), en éluant par un mélange d'heptane et acétate d'éthyle (90/10 en volumes), puis par HPLC/MS préparative (H₂O pH=5 / CH₃CN), 20,5 mg de [4-(3-chloro-phényl)-pipérazin-1-yl]-[2-phenyl-5-(thiophen-3-yl)-2H-pyrazol-3-

yl))-méthanone, sous forme d'une poudre blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :

Analyse LC/MS : tr = 5,04 ; m/z = 449 (MH⁺)

Exemple E69

5 [4-(3-Chloro-phényl)-pipérazin-1-yl]-[2-phényl-5-(thiophène-2-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-méthanone

On procède de façon similaire à l'exemple E66 à partir de 67 mg du produit de l'exemple E65 et 27 mg d'acide thiényl-2-boronique pour obtenir, après purifications successives par flash-chromatographie sur colonne de silice (30-
10 60 μ M), en éluant par un mélange d'heptane et acétate d'éthyle (90/10 en volumes), puis par HPLC/MS préparative (H₂O pH=5 / CH₃CN), 27 mg de [4-(3-chloro-phényl)-pipérazin-1-yl]-[2-phényl-5-(thiophène-2-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-méthanone, sous forme d'une poudre blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :

15 Analyse LC/MS : tr = 5,07 ; m/z = 449 (MH⁺)

Exemple E70

5-[4-(3-Chloro-phényl)-pipérazine-1-carbonyl]-1-phényl-1H-pyrazole-3-carboxaldéhyde

Etape 1 : A 9,68 g d'ester éthylique de l'acide 5-dibromométhyl-2-phényl-2-H-pyrazole-3-carboxylique, obtenu à l'étape 1 de l'exemple E73, dans 260 mL
20 d'eau est ajouté à température ambiante 2,50 g de carbonate de calcium. Le mélange réactionnel est agité au reflux pendant 7 heures, refroidi, acidifié jusqu'à pH=1 par addition contrôlée d'acide chlorhydrique concentré et extrait à l'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur sulfate de
25 magnésium et concentrée sous pression réduite. Après purification par flash-chromatographie sur colonne de silice (40-63 μ M), en éluant par un mélange de dichlorométhane et heptane (70/30 en volumes), on obtient 5,06 g d'ester éthylique de l'acide 5-formyl-2-phényl-2-H-pyrazole-3-carboxylique, sous forme d'une poudre blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :

30 Spectre de masse (ES) : m/z = 245 (MH⁺)

Etape 2 : On procède de façon similaire à l'étape 1 de l'exemple E22 à partir de 63 mg d'ester éthylique de l'acide 5-formyl-2-phényl-2-H-pyrazole-3-carboxylique et 101 mg de 1-(3-chlorophényl)pipérazine pour obtenir après purification par flash-chromatographie sur colonne de silice (30-60 μ M), en

éluant par un mélange d'heptane et acétate d'éthyle (70/30 en volumes), 60 mg de 5-[4-(3-chloro-phényl)-pipérazine-1-carbonyl]-1-phenyl-1H-pyrazole-3-carboxaldehyde, sous forme d'une huile incolore dont les caractéristiques sont les suivantes :

5 Analyse LC/MS : tr = 4,47 ; m/z = 395 (MH⁺)

Exemple E71

[4-(3,5-diméthoxy-phényl)-pipérazin-1-yl]-(5-isopropyl-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-méthanone

En procédant de façon similaire à la synthèse du [4-(3-chloro-phényl)-pipérazin-1-yl]-(5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-méthanone (exemple 1), mais en remplaçant la 1-(3-chloro-phényl)-pipérazine par 193,2 mg de 1-(3,5-diméthoxy-phényl)-pipérazine et en remplaçant l'acide 5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazole-3-carboxylique par 200 mg d'acide 5-isopropyl-2-phényl-2H-pyrazole-3-carboxylique, on obtient 300 mg de [4-(3,5-diméthoxy-phényl)-pipérazin-1-yl]-(5-isopropyl-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-méthanone, sous forme d'une poudre blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :

Point de fusion (Kofler) : 116°C

Spectre de masse (EI) : m/z = 434 (M⁺)

Exemple E72

20 [4-(3-chloro-4-fluoro-phényl)-pipérazin-1-yl]-(5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-méthanone

En procédant, en 3 étapes, de façon similaire à la synthèse du [4-(3-chloro-3-pyridinyl)-pipérazin-1-yl]-(5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-méthanone (exemple 33), mais en remplaçant à l'étape 1 de la synthèse la 3,5-dichloropyridine par 404 mg de 3-chloro-4-fluoro-bromobenzène, on obtient, à l'étape 3 de la synthèse, 213 mg de [4-(3-chloro-4-fluoro-phényl)-pipérazin-1-yl]-(5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-méthanone, sous forme d'un solide dont les caractéristiques sont les suivantes :

25 Spectre IR : 2924; 2839; 1647; 1501; 1221; 1003; 996; 771; 730 et 693 cm⁻¹

30 Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm) : 2,31 (s : 3H) ; 2,82 (mf : 2H) ; 3,118 (mf : 2H) ; de 3,25 à 3,40 (mf : 2H) ; 3,69 (mf : 2H) ; 6,53 (s : 1H) ; 6,89 (dt, J = 9 et 3,5 Hz : 1H) ; 7,05 (dd, J = 6 et 3 Hz : 1H) ; 7,26 (t, J = 9 Hz : 1H) ; 7,36 (t large, J = 7,5 Hz : 1H) ; de 7,40 à 7,55 (mt : 4H).

Exemple E 73

[4-(3,5-diméthoxy-phényl)-pipérazin-1-yl]-(3-hydroxyméthyl-1-phényl-1H-pyrazol-5-yl)-méthanone

Etape 1 : Dans un réacteur photochimique de 2L, on dissout 13 g d'ester éthylique de l'acide 3-méthyl-1-phényl-1-H-pyrazole-5-carboxylique, qui peut être obtenu selon J. Het Chem 1999, 36(1), 217-220, dans 250 mL de tétrachlorure de carbone, puis on ajoute successivement 12,45 g de N-bromo-succinimide et 0.65 g de 2,2'-azobis(2-méthyl-propionitrile). On irradie pendant 4 heures avec une lampe Hanovia, puis on ajoute 2,67 g de N-bromo-succinimide et on irradie de nouveau pendant 2 heures. Après refroidissement à température ambiante, on filtre l'insoluble formé, on le lave 2 fois avec 50 mL de tétrachlorure de carbone, et on concentre les filtrats joints sous pression réduite. L'huile orange obtenue est purifiée par flash-chromatographie sur colonne de silice (60 ; 35-70 μ M), en éluant par du toluène, on obtient, en recueillant les fractions éluées entre 600 et 1200 mL, 8 g d'ester éthylique de l'acide 3-bromométhyl-1-phényl-1-H-pyrazole-5-carboxylique, sous forme d'une poudre jaune utilisée telle quelle à l'étape suivante.

Etape 2 : Dans un tricol de 500 mL sous atmosphère d'argon, on dissout 14,22 g d'ester éthylique de l'acide 3-bromométhyl-1-phényl-1-H-pyrazole-5-carboxylique, obtenus comme à l'étape précédente, dans 170 mL de diméthylformamide, puis on ajoute 7,95 g de benzoate de sodium et on chauffe à 50°C pendant 3 heures. Après refroidissement et concentration sous pression réduite, le résidu est coulé dans 200 mL d'eau puis on extrait par 3 fois 100 mL d'acétate d'éthyle. Les phases organiques jointes sont lavées avec une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium, séchées sur sulfate de magnésium et concentrées sous pression réduite. On obtient ainsi 15,5 g d'ester éthylique de l'acide 3-benzoyloxyméthyl-1-phényl-1-H-pyrazole-5-carboxylique, sous forme d'une poudre beige utilisée telle quelle à l'étape suivante.

Etape 3 : Dans un tricol de 500 mL sous atmosphère d'argon, on dissout 2,1 g de (3,5-diméthoxy-phényl)pipérazine dans 8 mL de toluène sec à 30°C, puis on ajoute goutte à goutte 4,5 mL d'une solution 2M dans le toluène de triméthylaluminium et on maintient sous agitation 30 minutes. Après refroidissement vers 20°C, on ajoute 1,06 g d'ester éthylique de l'acide

3-benzoyloxyméthyl-1-phényl-1-H-pyrazole-5-carboxylique obtenu à l'étape précédente en solution dans 20 mL de toluène. Après 7 heures de chauffage à 60°C, le milieu réactionnel est coulé sur 70 mL d'une solution aqueuse 1M de tartrate mixte de sodium et de potassium, puis extrait par 3 fois 50 mL d'acétate d'éthyle. Les phases organiques jointes sont lavées avec 50 mL de solution aqueuse 1M de tartrate mixte de sodium et de potassium, séchées sur sulfate de magnésium et concentrées sous pression réduite. L'huile orange obtenue est purifiée par flash-chromatographie sur colonne de silice (60 ; 35-70 μ M), en éluant par un mélange de dichlorométhane et de méthanol (99,5/0,5 en volumes), on obtient ainsi 0,8 g de [4-(3,5-diméthoxy-phényl)-pipérazin-1-yl]-(5-hydroxyméthyl-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-méthanone, sous forme d'une meringue beige claire, dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre de masse (EI) : $m/z = 422$ (M^+)

15 **Exemple E74**

Chlorhydrate de [4-(3-difluorométhoxy-phényl)-pipérazin-1-yl]-(5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-méthanone.

Etape1 : Dans un tricol de 50 mL inerté à l'argon, on place un mélange de 500,1 mg de 1-boc piperazine et de 598.8 mg de 3-difluoromethoxy-bromobenzène commercial dans 20 mL de toluène, puis on ajoute 56.85 mg de (R)-(+)-2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphthyle et 20.4 mg d'acétate de palladium (II). Le mélange réactionnel est agité et porté au reflux pendant 16 heures. Après retour à 20°C, le mélange réactionnel est dilué à l'eau (20 mL) puis extrait à l'acétate d'éthyle (2 x 30 mL). Les extraits organiques sont réunis, séchés sur sulfate de magnésium, filtrés et évaporés sous pression réduite. Le composé obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (Cartouche AIT, Ref. FC-25 Si-BP-SUP, 20-40 μ m, éluant dichlorométhane, débit de 20 mL/min). Les fractions contenant le composé attendu sont réunies puis évaporées sous pression réduite. On isole ainsi 253 mg d'ester de tert-butyle de l'acide 4-(3-difluorométhoxy-phényl)-pipérazine-1-carboxylique, dont les caractéristiques sont les suivantes :

LC/MS : $RT=4.18$ min, $M+H^+$ 329.31 (appareil Micromass modèle LCT relié à un appareil HP 1100 , détecteur à barrette de diodes HP G1315A (200-600 nm) détecteur à dispersion de lumière Sedex 65 ; données analysées avec le logiciel Micromass MassLynx ;.séparation sur une colonne

Hypersil BDS C18, 3 μ m (50 x 4.6 mm), en éluant par un gradient linéaire de 5 à 90 % d'acétonitrile contenant 0,05 % (v/v) d'acide trifluoroacétique (TFA) dans l'eau contenant 0,05 % (v/v) TFA en 3,5 minutes à un débit de 1 mL/mn).

- 5 Etape 2 : Dans un ballon de 10 ml, on place une solution de 253 mg d'ester de tert-butyle de l'acide 4-(3-difluorométhoxy-phényl)-pipérazine-1-carboxylique dans un mélange de 1016 μ L de dioxanne et de 963 μ L d'acide chlorhydrique. Le mélange réactionnel est agité à 20°C pendant 48 heures. Le solide formé est filtré, lavé avec 10 mL d'oxyde de di-isopropylique et
- 10 séché sous pression réduite. On isole ainsi 189 mg de chlorhydrate de 1-(3-difluorométhoxy-phényl)-pipérazine, que l'on utilise sans purification pour l'étape suivante.

- Etape 3 : Dans un tricol de 50 mL, inerté à l'argon, on place une solution de 144,4 mg d'acide 5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazole-3-carboxylique, qui peut
- 15 être obtenu selon *J. Het. Chem.*, **30**, 307 (1993), dans 11 mL de dichlorométhane puis on ajoute successivement 189 mg de chlorhydrate de 1-(3-difluorométhoxy-phényl)-pipérazine, 106,1 mg de 1-hydroxybenzotriazole, 150,6 mg de chlorhydrate de 1-(3-diméthyl aminopropyl)-3-éthylcarbodiimide puis 331 μ L de triéthylamine (331 μ l). Le mélange
- 20 réactionnel est agité à 20°C pendant 48 heures puis dilué avec du dichlorométhane (20 mL) et de l'eau (20 mL), décanté et extrait (30 mL de dichlorométhane). Les extraits organiques sont réunis, séchés sur sulfate de magnésium, filtrés et évaporés sous pression réduite. Le composé obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (Cartouche AIT, Ref. FC 25-Si-
- 25 HP, 15-35 μ m, éluant cyclohexane/acétate d'éthyle, 80/20 à 60/40 en 60 minutes, débit de 7 ml/min). Les fractions contenant le composé attendu sont réunies puis évaporées sous pression réduite. Le résidu d'évaporation est repris dans un mélange d'éther éthylique (12 mL) et d'acide chlorhydrique/éther éthylique 2N (500 μ L), puis trituré jusqu'à obtention d'un
- 30 solide que l'on filtre, lave (5 mL) et sèche sous pression réduite. On isole, ainsi 199 mg de chlorhydrate de [4-(3-difluorométhoxy-phényl)-pipérazin-1-yl]-(5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-méthanone, sous forme d'une poudre blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :

Point de fusion (Kofler) : 127°C

Exemple E75

[4-(3-Chloro-phényl)-piperazin-1-yl]-[5-(2-méthyl-imidazol-1-ylméthyl)-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl]-méthanone

- Etape 1 : Dans un réacteur micro-ondes, à 100 mg d'ester éthylique de l'acide 5-bromométhyl-2-phényl-2-H-pyrazole-3-carboxylique, obtenu à l'étape 1 de l'exemple E73, dans 1,5 mL de THF on ajoute 133 mg de 2-méthylimidazole. Le mélange réactionnel est soumis au champ micro-ondes pendant 10 minutes à 120°C, versé sur 20 ml de solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium et extrait à l'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et concentrée sous pression réduite. Après purification par flash-chromatographie sur colonne de silice (30-60 μ M), en éluant par un mélange d'acétate d'éthyle et triéthylamine (90/10 en volumes), on obtient 74 mg d'ester éthylique de l'acide 5-(2-méthyl-imidazol-1-ylméthyl)-2-phényl-2H-pyrazole-3-carboxylique, sous forme d'une huile incolore dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre de masse (ES) : $m/z = 311$ (MH^+)

- Etape 2 : On procède de façon similaire à l'étape 1 de l'exemple E22 à partir de 114 mg du produit de l'étape 1 de l'exemple présent et 145 mg de 1-(3-chlorophényl)pipérazine, pour obtenir, après purification par flash-chromatographie sur colonne de silice (30-60 μ M), en éluant par un mélange d'acétate d'éthyle et triéthylamine (90/10 en volumes), 21 mg de [4-(3-chloro-phényl)-piperazin-1-yl]-[5-(2-méthyl-imidazol-1-ylméthyl)-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl]-méthanone, sous forme d'une huile jaune dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Analyse LC/MS : $tr = 2,85$; $m/z = 461$ (MH^+)

Exemple E76

[4-(3-Chloro-phényl)-piperazin-1-yl]-(2-phényl-5-phénylaminométhyl-2H-pyrazol-3-yl)-méthanone

- Etape 1 : On procède de façon similaire à l'étape 1 de l'exemple E75, à partir de 100 mg de produit de l'étape 1 de l'exemple E73 et 151 mg d'aniline pour obtenir après purification par flash-chromatographie sur colonne de silice (30-60 μ M), en éluant par un mélange de toluène, acétate d'éthyle et triéthylamine (80/20/0,1 en volumes), 79 mg d'ester d'éthyle de l'acide

2-phényl-5-phénylaminométhyl-2H-pyrazole-3-carboxylique, sous forme d'une huile rose pâle dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre de masse (ES) : $m/z = 322$ (MH^+)

- Etape 2 :** On procède de façon similaire à l'étape 2 de l'exemple E75, à partir de 79 mg du produit de l'étape 1 de l'exemple présent et 170 mg de 1-(3-chlorophényl)pipérazine, pour obtenir, après purification par flash-chromatographie sur colonne de silice (30-60 μM), en éluant par un mélange de toluène, acétate d'éthyle et triéthylamine (70/30/0,1 en volumes), 39 mg de [4-(3-chloro-phényl)-pipérazin-1-yl]-(2-phényl-5-phénylaminométhyl-2H-pyrazol-3-yl)-méthanone, sous forme d'une huile jaune pâle dont les caractéristiques sont les suivantes :

Analyse LC/MS : $tr = 4,51$; $m/z = 472$ (MH^+)

Exemple E77

- [4-(2-Bromo-5-chloro-phényl)-pipérazin-1-yl]-(5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-méthanone
- On procède de façon similaire à l'exemple E59 à partir de 300 mg de [4-(3-chloro-phényl)-pipérazin-1-yl]-(5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-méthanone dans 3 ml de tétrachlorure de carbone, 210 mg de N-bromosuccinimide, 15 mg de peroxyde de benzoyle et 65 mg de carbonate de potassium pour obtenir, après purifications successives par flash-chromatographie sur colonne de silice (40-63 μM), en éluant par un mélange de toluène et acétate d'éthyle (8/2 en volumes), puis par HPLC/MS préparative (H_2O pH=9 / CH_3CN), 16 mg de [4-(2-bromo-5-chloro-phényl)-pipérazin-1-yl]-(5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-méthanone, sous forme d'un solide crème dont les caractéristiques sont les suivantes :

Analyse LC/MS : $tr = 4,45$; $m/z = 459$ (MH^+)

- Spectre de RMN 1H (400 MHz, $(CD_3)_2SO$ d_6 , δ en ppm) : 2.28 ppm (s, 3H) ; 2.68 ppm (m, 2H) ; 2.93 ppm (m, 2H) ; 3.40 ppm (m, 2H) ; 3.70 ppm (m, 2H) ; 6.53 ppm (s, 1H) ; 7.40 ppm (tl, $J = 8$ Hz, 1H) ; 7.44 ppm (dl, $J = 8$ Hz, 2H) ; 7.50 ppm (tl, $J = 8$ Hz, 2H) ; 7.62 ppm (d, $J = 8.5$ Hz, 1H) ; 7.05 ppm (d, $J = 2.5$ Hz, 1H) ; 7.09 ppm (dd, $J = 2.5-8.5$ Hz, 1H).

Ex mple E 78

[4-(3,5-diméthoxy-phényl)-pipérazin-1-yl]-(3-dibromométhyl-1-phényl-1H-pyrazol-5-yl)-méthanone

Etape 1 : En opérant comme à l'étape 1 de l'exemple 73, mais en recueillant les fractions éluées entre 150 et 550 mL, on obtient 9 g d'ester éthylique de l'acide 3-dibromométhyl-1-phényl-1-H-pyrazole-5-carboxylique, sous forme d'une huile orange utilisée telle quelle à l'étape suivante.

- 5 Etape 2 : A une solution de 195 mg de 1-(3,5-diméthoxyphényl)pipérazine dans 2 mL de toluène sont ajoutés, à 25°C, 0,52 mL de solution 2M de triméthylaluminium dans le toluène puis, à 60°C, une solution de 162 mg de produit de l'étape 1 de l'exemple présent dans 4 mL de toluène. Le milieu réactionnel est agité pendant 2,5 heures à 65°C puis 1,5 heures à 80°C puis
10 versé sur 10 ml d'une solution aqueuse 1M de tartrate double de sodium et de potassium et extrait à l'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et concentrée sous pression réduite. Après purification par flash-chromatographie sur colonne de silice (40-63 μ M), en éluant par un mélange de dichlorométhane et acétate d'éthyle (90/10 en
15 volumes), on obtient 235 mg (5-dibromométhyl-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-[4-(3,5-diméthoxy-phényl)-pipérazin-1-yl]-méthanone, sous forme d'un solide jaune pâle dont les caractéristiques sont les suivantes :

Analyse LC/MS : tr = 4,36 ; m/z = 563 (MH⁺)

- Spectre de RMN ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm) : 2.83 ppm
20 (m, 2H) ; 3.10 ppm (m, 2H) ; 3.37 (masqués, 2H) ; 3.66 ppm (m, 2H) ; 3.68 ppm (s, 6H) ; 5.99 ppm (sl, 1H) ; 6.02 ppm (sl, 2H) ; 6.99 ppm (s, 1H) ; 7.42 ppm (s, 1H) ; 7.46 ppm (m, 3H) ; 7.54 ppm (tl, J=8Hz, 2H).

Exemple E79

- 25 [4-(2,4-Dibromo-5-chloro-phényl)-pipérazin-1-yl]-(5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-méthanone

Le produit est obtenu en même temps que celui de l'exemple E77 après purification HPLC/MS préparative, sous forme d'une huile jaune pâle dont les caractéristiques sont les suivantes :

Analyse LC/MS : tr = 4,74 ; m/z = 537 (MH⁺)

- 30 Spectre de RMN ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm) : 2.28 ppm (s, 3H) ; 2.71 ppm (m, 2H) ; 2.94 ppm (m, 2H) ; 3.40 ppm (m, 2H) ; 3.70 ppm (m, 2H) ; 6.53 ppm (s, 1H) ; 7.23 ppm (s, 1H) ; 7.40 ppm (tl, J= 8, 1H) ; 7.44 ppm (dl, J= 8 Hz, 2H) ; 7.51 ppm (tl, J= 8 Hz, 2H) ; 8.01 ppm (s, 1H).

Exemple E80

(5-Benzyloxyméthyl-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-[4-(3-chloro-phényl)-pipérazin-1-yl]-méthanone

- Etape 1 : A une solution de 87 mg d'alcool benzylique dans 0,5 mL de DMF, est ajouté 35 mg d'hydru de sodium à 50 % dans l'huile. Le mélange réactionnel est agité pendant 30 minutes à température ambiante, puis on ajoute une solution de 200 mg d'ester éthylique de l'acide 5-bromométhyl-2-phényl-2-H-pyrazole-3-carboxylique, obtenu à l'étape 1 de l'exemple E73, dans 1,5 mL de DMF. Le mélange réactionnel est agité pendant 4 heures à température ambiante, puis versé sur 50 mL de solution aqueuse saturée de dihydrogénophosphate de sodium et extrait à l'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et concentrée sous pression réduite. Après purification par flash-chromatographie sur colonne de silice (30-60 μ M), en éluant par un mélange d'acétate d'éthyle et triéthylamine (90/10 en volumes), on obtient 52 mg d'ester éthylique de l'acide 5-benzyloxyméthyl-2-phényl-2H-pyrazole-3-carboxylique, sous forme d'une huile incolore dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre de masse (ES) : $m/z = 337$ (MH^+)

- Etape 2 : On procède de façon similaire à l'étape 2 de l'exemple E75, à partir de 52 mg du produit de l'étape 1 de l'exemple présent et 122 mg de 1-(3-chlorophényl)pipérazine, pendant 1,5 heures à 60°C, pour obtenir, après purification par flash-chromatographie sur colonne de silice (30-60 μ M), en éluant par un mélange de dichlorométhane et acétate d'éthyle (95/5 en volumes), 54 mg de (5-benzyloxyméthyl-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-[4-(3-chloro-phényl)-pipérazin-1-yl]-méthanone, sous forme d'une huile jaune pâle dont les caractéristiques sont les suivantes :

Analyse LC/MS : $tr = 4,63$; $m/z = 487$ (MH^+)

Exemples E81 et E82

- [5-Bromo-2-(4-bromo-phényl)-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(3,5-diméthoxy-phényl)-piperazin-1-yl]-méthanone (exemple E81) et
(5-Bromo-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-[4-(3,5-diméthoxy-phényl)-pipérazin-1-yl]-méthanone (exemple E82)

- On procède de façon similaire à l'étape 2 des exemples E64 et E65 à partir de 1,18 g d'ester éthylique de l'acide 5-bromo-2-phényl-2H-pyrazole-3-carboxylique, obtenu à l'étape 1 des exemples E64 et E65 et contenant 10 à

20 % d'ester d'éthyle de l'acide 5-bromo-2-(4-bromo-phényl)-2H-pyrazole-3-carboxylique, et 1,87 g de 1-(3,5-diméthoxyphényl)pipérazine pour obtenir, après purification par flash-chromatographie sur colonne de silice (40-63 μ M), en éluant par un mélange de cyclohexane et acétate d'éthyle (70/30 en volumes) :

58 mg de [5-bromo-2-(4-bromo-phényl)-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(3,5-diméthoxy-phényl)-pipérazin-1-yl]-méthanone (exemple **E81**), sous forme d'un solide ocre dont les caractéristiques sont les suivantes :

Analyse LC/MS : tr = 4,47 ; m/z = 549 (MH⁺)

10 Spectre de RMN ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm) : 2.95 ppm (m, 2H) ; 3.14 ppm (m, 2H) ; 3.44 ppm (m, 2H) ; 3.65 ppm (m, 2H) ; 3.70 ppm (s, 6H) ; 6.00 ppm (t, J=2 Hz, 1H) ; 6.05 ppm (d, J= 2 Hz, 2 H) ; 6.98 ppm (s, 1H) ; 7.42 et 7.77 ppm (système AA'BB', 4H).

et

15 1,80 g de (5-bromo-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-[4-(3,5-diméthoxy-phényl)-pipérazin-1-yl]-méthanone (exemple **E82**), sous forme d'une résine orange dont les caractéristiques sont les suivantes :

Analyse LC/MS : tr = 4,17 ; m/z = 471 (MH⁺)

Exemple E83

20 Ester de méthyle de l'acide N-{3-[4-(5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazole-3-carbonyl)-pipérazin-1-yl]-phényl}-succinamique

A une solution de 726 mg de [4-(3-amino-phényl)-pipérazin-1-yl]-(5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-méthanone, décrit dans l'exemple E9, dans 35 mL de dichlorométhane sont ajoutés 424 mg de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide (EDCI), 297 mg d'hydrate de 1-hydroxybenzotriazole (HOBT) et 264 mg de monoester de méthyle de l'acide succinique. Le mélange réactionnel est agité pendant 20 heures à température ambiante. Après addition de 50 mL de dichlorométhane et de 50 mL d'eau, la phase organique est décantée, puis lavée à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée sous pression réduite. Après purification par flash-chromatographie sur colonne de silice (60 ; 35-70 μ M), en éluant par de l'acétate d'éthyle pur, on obtient 650 mg d'ester de méthyle de l'acide N-{3-[4-(5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazole-3-carbonyl)-pipérazin-1-yl]-phényl}-succinamique, sous forme d'une meringue blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre de masse (EI) : $m/z = 475$ (M^+)

Exemple 84

Synthèse en parallèle des exemples E84, E105, E108 et 109

- E84** [4-(3-Isopropoxy-phényl)-pipérazin-1-yl]-(5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-méthanone
- E105** Chlorhydrate de l'ester méthylique de l'acide {3-[4-(5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazole-3-carbonyl)-pipérazin-1-yl]-phénoxy}-acétique
- E108** Chlorhydrate de [4-(3-butoxy-phényl)-pipérazin-1-yl]-(5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-méthanone
- E109** Chlorhydrate de [4-(3-éthoxy-phényl)-pipérazin-1-yl]-(5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-méthanone

Dans 4 réacteurs en verre (13 x 100 mm) identifiés de 1 à 4, équipés d'agitation magnétique et inertés à l'argon, on place une solution de 100 mg de [4-(3-hydroxy-phényl)-pipérazin-1-yl]-(5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-méthanone, préparé à l'exemple 13, dans 1000 μL de diméthylformamide (1000 μl) puis on ajoute 12,4 mg d'hydrure de sodium dans chaque réacteur. L'ensemble des tubes est agité à 20°C pendant 1.5 heure, puis on ajoute les dérivés halogénés, soit respectivement 38,87 μL de 2-bromopropane dans le tube, 39.19 μL de bromoacétate de méthyle dans le tube 2, 44,67 μL de 1-bromobutane dans le tube 3 et 26,7 μL d'iiodoéthane dans le tube 4. Après une heure à 20°C, l'analyse par chromatographie sur couche mince (cyclohexane/acétate d'éthyle 1/1) montre que les réactions 2, 3 et 4 sont achevées alors que la réaction dans le tube 1 ne progresse plus. On ajoute alors de nouveau, dans le réacteur 1, 12,4 mg d'hydrure de sodium. 38,87 μL de 2-bromopropane Après 30 minutes de réaction supplémentaire, l'analyse par chromatographie sur couche mince (cyclohexane/acétate d'éthyle 1/1) montre que la réaction 1 est terminée. Les contenus des réacteurs 1 à 4 sont transférés dans 4 tubes en verre 36 x 100 chaque tube réacteur étant rincé par de l'acétate d'éthyle (15 mL) et de l'eau (15 mL) puis transféré sur la plate-forme d'extraction liquide liquide. Le protocole suivant est appliqué aux trois mélanges réactionnels : décantation des deux phases, séparation des extraits lourds et légers, puis extraction des phases lourdes par l'acétate d'éthyle (2 x 10 ml), réunification des extraits organiques. Après séchage et évaporation, on isole les composés que l'on purifie par chromatographie sur

gel de silice (cartouche pré remplie, diamètre 26 mm, hauteur 135 mm, SiO₂ 15-40 μ m) en éluant avec des mélanges de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (E84 : 90-10 en volumes à 10 mL/mn ; E105 : 80-20 en volumes à 10 mL/mn , E108 : 80-20 en volumes à 10 mL/mn ; E109 : 75-25 en volumes à 10 mL/mn). Après évaporation des fractions contenant le composé attendu,

- soit on isole directement le composé attendu, et on obtient ainsi 80,3 mg [4-(3-isopropoxy-phényl)-pipérazin-1-yl]-(5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-méthanone **E84**, dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, déplacement chimique en ppm) : 1,25 (d, J = 6,5 Hz : 6H) ; 2,30 (s : 3H) ; 2,80 (mf : 2H) ; 3,09 (mf : 2H) ; 3,33 (mf : 2H) ; 3,68 (mf : 2H) ; 4,57 (mt : 1H) ; de 6,30 à 6,40 (mt : 2H) ; 6,45 (d large, J = 8,5 Hz : 1H) ; 6,53 (s : 1H) ; 7,10 (t, J = 8,5 Hz : 1H) ; 7,36 (t large, J = 7 Hz : 1H) ; de 7,40 à 7,55 (mt : 4H).

- soit on reprend le composé obtenu dans un mélange d'éther éthylique (10 mL) et d'acide chlorhydrique/éther éthylique 2N (150 μ L), et on triture jusqu'à apparition d'un solide. Après filtration, lavage à l'éther éthylique (5 mL) et séchage, on isole les chlorhydrates correspondants, et on obtient ainsi :

81,4 mg de chlorhydrate de l'ester méthylique de l'acide {3-[4-(5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazole-3-carbonyl)-pipérazin-1-yl]-phénoxy}-acétique **E105**, dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, déplacement chimique en ppm) : 2,30 (s : 3H) ; 2,82 (mf : 2H) ; 3,12 (mf : 2H) ; 3,35 (mf : 2H) ; 3,69 (mf : 2H) ; 3,71 (s : 3H) ; 4,75 (s : 2H) ; 6,37 (dd large, J = 8,5 et 2 Hz : 1H) ; 6,44 (t large, J = 2 Hz : 1H) ; 6,52 (dd large, J = 8,5 et 2 Hz : 1H) ; 6,53 (s : 1H) ; 7,12 (t, J = 8,5 Hz : 1H) ; 7,37 (t large, J = 7 Hz : 1H) ; de 7,40 à 7,55 (mt : 4H).

81,4 mg de chlorhydrate de [4-(3-butoxy-phényl)-pipérazin-1-yl]-(5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-méthanone **E108**, dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, déplacement chimique en ppm) : 0,95 (t, J = 7 Hz : 3H) ; 1,44 (mt : 2H) ; 1,68 (mt : 2H) ; 2,31 (s : 3H) ; 2,81 (mf : 2H) ; 3,10 (mf : 2H) ; 3,35 (mf : 2H) ; 3,69 (mf : 2H) ; 3,93 (t, J = 6,5 Hz : 2H) ; de 6,35 à 6,45 (mt : 2H) ; 6,47 (d large, J = 8,5 Hz : 1H) ;

6,53 (s : 1H) ; 7,11 (t, J = 8,5 Hz : 1H) ; de 7,35 à 7,55 (mt : 4H) ; 7,37 (t large, J = 7 Hz : 1H).

Point de fusion (Kofler) = 125°C

75,5 mg de chlorhydrate de [4-(3-éthoxy-phényl)-pipérazin-1-yl]-(5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-méthanone **E109**, dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, déplacement chimique en ppm) : 1,32 (t, J = 7 Hz : 3H) ; 2,31 (s : 3H) ; 2,81 (mf : 2H) ; 3,10 (mf : 2H) ; de 3,25 à 3,45 (mt : 2H) ; 3,69 (mf : 2H) ; 3,99 (q, J = 7 Hz : 2H) ; de 6,35 à 6,45 (mt : 2H) ; 6,47 (d large, J = 8,5 Hz : 1H) ; 6,53 (s : 1H) ; 7,11 (t, J = 8,5 Hz : 1H) ; de 7,35 à 7,55 (mt : 4H) ; 7,37 (t large, J = 7 Hz : 1H).

Exemple E85

[4-(3,5-Diméthoxy-phényl)-pipérazin-1-yl]-[2-phényl-5-(thiophène-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-méthanone

On procède de façon similaire à l'exemple E66 à partir de 150 mg du produit de l'exemple E82 et 57,5 mg d'acide thiényl-3-boronique, par réaction sous micro-ondes pendant 3 minutes à 140°C, pour obtenir, après purification par flash-chromatographie sur colonne de silice (30-60 μM), en éluant par un mélange d'heptane et acétate d'éthyle (70/30 en volumes), 126 mg de [4-(3,5-diméthoxy-phényl)-pipérazin-1-yl]-[2-phényl-5-(thiophène-3-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-éthanone, sous forme d'un solide ocre dont les caractéristiques sont les suivantes :

Analyse LC/MS : tr = 4,36 ; m/z = 475 (MH^+)

Exemple E86

[4-(3,5-Diméthoxy-phényl)-pipérazin-1-yl]-[2-phényl-5-(E-propène-2-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-méthanone

On procède de façon similaire à l'exemple E66 à partir de 150 mg du produit de l'exemple E82 et 39 mg d'acide trans-propénylboronique, par réaction sous micro-ondes pendant 3 minutes à 140°C, pour obtenir, après purification par flash-chromatographie sur colonne de silice (30-60 μM), en éluant par un mélange d'heptane et acétate d'éthyle (70/30 en volumes), 85 mg de [4-(3,5-diméthoxy-phényl)-pipérazin-1-yl]-[2-phényl-5-(E-propène-2-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-méthanone, sous forme d'un solide jaune pâle dont les caractéristiques sont les suivantes :

Analyse LC/MS : tr = 4,15 ; m/z = 433 (MH⁺)

Spectre de RMN ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm) : 1.88 ppm (d, J=5Hz, 3H) ; 2.79 ppm (m, 2H) ; 3.09 ppm (m, 2H) ; 3.33 (masqués, 2H) ; 3.65 ppm (m, 2H) ; 3.68 ppm (s, 6H) ; 5.99 ppm (t, J= 2 Hz, 1H) ; 6.01 ppm (d, J= 2Hz, 2H) ; 6.42 ppm (m, 2H) ; 6.86 ppm (s, 1H) ; 7.37 ppm (m, 1H) ; de 7.42 à 7.53 ppm (m, 5H).

Exemple E87

[4-(3,5-Diméthoxy-phényl)-pipérazin-1-yl]-{5-[E-2-(4-fluoro-phényl)-vinyl]-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl}-méthanone

On procède de façon similaire à l'exemple E66 à partir de 150 mg du produit de l'exemple E82 et 75 mg d'acide trans-2-(4-fluorophényl)vinylboronique, par réaction sous micro-ondes pendant 3 minutes à 140°C, pour obtenir, après purification par flash-chromatographie sur colonne de silice (30-60 μM), en éluant par un mélange d'heptane et acétate d'éthyle (70/03 en volumes), 118 g de [4-(3,5-diméthoxy-phényl)-pipérazin-1-yl]-{5-[E-2-(4-fluoro-phényl)-vinyl]-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl}-méthanone, sous forme d'un solide jaune pâle dont les caractéristiques sont les suivantes :

Analyse LC/MS : tr = 4,60 ; m/z = 513 (MH⁺)

Spectre de RMN ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm) : 2.83 ppm (m, 2H) ; 3.10 ppm (m, 2H) ; 3.38 ppm (masqués, 2H) ; 3.68 ppm (m, 2H) ; 3.69 ppm (s, 6H) ; 5.99 ppm (t, J= 2 Hz, 1H) ; 6.03 ppm (d, J= 2Hz, 2H) ; 7.05 ppm (s, 1H) ; 7.23 ppm (t, J= 8.5 Hz, 2H) ; 7.20 ppm (d, J= 16.5 Hz, 1H) ; 7.34 ppm (d, J= 16.5 Hz, 1H) ; 7.40 ppm (m, 1H) ; 7.50 ppm (m, 4H) ; 7.68 ppm (dd, J= 5- 8.5 Hz , 2H).

Exemple E88

[4-(3,5-Diméthoxy-phényl)-pipérazin-1-yl]-[5-(4-fluoro-phényl)-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl]-méthanone

On procède de façon similaire à l'exemple E66 à partir de 150 mg du produit de l'exemple E82 et 66 mg d'acide 4-fluorophénylboronique, par réaction sous micro-ondes pendant 3 minutes à 140°C, pour obtenir, après purification par flash-chromatographie sur colonne de silice (30-60 μM), en éluant par un mélange d'heptane et acétate d'éthyle (70/30 en volumes), 133 mg de [4-(3,5-diméthoxy-phényl)-pipérazin-1-yl]-[5-(4-fluoro-phényl)-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl]-méthanone, sous forme d'un solide beige dont les caractéristiques sont les suivantes :

Analyse LC/MS : tr = 4,51 ; m/z = 487 (MH⁺)

Exemple E89

[4-(3,5-Diméthoxy-phényl)-pipérazin-1-yl]-[2-phényl-5-(4-trifluorométhyl-phényl)-2H-pyrazol-3-yl]-méthanone

- 5 On procède de façon similaire à l'exemple E66 à partir de 150 mg du produit de l'exemple E82 et 86 mg d'acide 4-(trifluorométhyl)phénylboronique, par réaction sous micro-ondes pendant 3 minutes à 140°C pour obtenir, après purification par flash-chromatographie sur colonne de silice (30-60 μ M), en éluant par un mélange d'heptane et acétate d'éthyle (70/30 en volumes),
- 10 147 mg de [4-(3,5-diméthoxy-phényl)-pipérazin-1-yl]-[2-phényl-5-(4-trifluorométhyl-phényl)-2H-pyrazol-3-yl]-méthanone, sous forme d'un solide jaune dont les caractéristiques sont les suivantes :

Analyse LC/MS : tr = 4,76 ; m/z = 537 (MH⁺)

Exemple E90

- 15 [4-(3,5-Diméthoxy-phényl)-pipérazin-1-yl]-[5-(furan-3-yl)-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl]-méthanone
- On procède de façon similaire à l'exemple E66 à partir de 150 mg du produit de l'exemple E82 et 51 mg d'acide furyl-3-boronique, par réaction sous micro-ondes pendant 3 minutes à 140°C, pour obtenir, après purification par flash-
- 20 chromatographie sur colonne de silice (30-60 μ M), en éluant par un mélange d'heptane et acétate d'éthyle (70/30 en volumes), 137 mg de [4-(3,5-diméthoxy-phényl)-pipérazin-1-yl]-[5-(furan-3-yl)-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl]-méthanone, sous forme d'un solide jaune pâle dont les caractéristiques sont les suivantes :

- 25 Analyse LC/MS : tr = 4,17 ; m/z = 459 (MH⁺)

Exemple E91

[4-(3,5-Diméthoxy-phényl)-pipérazin-1-yl]-[2-phényl-5-(1H-pyrrol-2-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-méthanone

- On procède de façon similaire à l'exemple E66 à partir de 153 mg du produit de l'exemple E82 et 105 mg d'acide 1-(t-butoxycarbonyl)pyrrole-2-boronique,
- 30 par réaction sous micro-ondes pendant 3 minutes à 140°C, pour obtenir, après purification par flash-chromatographie sur colonne de silice (30-60 μ M), en éluant par un mélange d'heptane et acétate d'éthyle (70/30 en volumes), 68 mg de [4-(3,5-diméthoxy-phényl)-pipérazin-1-yl]-[2-phényl-5-(1H-pyrrol-2-

yl)-2H-pyrazol-3-yl]-méthanone, sous forme d'un solide jaune pâle dont les caractéristiques sont les suivantes :

Analyse LC/MS : tr = 4,11 ; m/z = 458 (MH⁺)

Spectre de RMN ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm) : 2.80 ppm (m, 2H) ; 3.10 ppm (m, 2H) ; 3.36 ppm (masqués, 2H) ; 3.67 ppm (m, 2H) ; 3.68 ppm (s, 6H) ; 5.99 ppm (t, J= 2 Hz, 1H) ; 6.02 ppm (d, J= 2 Hz, 2 H) ; 6.12 ppm (m, 1H) ; 6.51 ppm (m, 1H) ; 6.83 ppm (m, 1H) ; 6.92 ppm (s, 1H) ; 7.39 ppm (m, 1H) ; 7.52 ppm (m, 4H) ; 11.35 ppm (sl, 1H).

Exemple E92

10 [4-(3,5-Diméthoxy-phényl)-pipérazin-1-yl]-(2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-méthanone

Dans un réacteur micro-ondes, à 50 mg du produit de l'exemple E82, 10,5 mg de tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0), 42 mg de 2-dicyclohexylphosphino-2'-(N,N-diméthylamino)biphenyle dans 0,30 mL de THF, on ajoute 15 36 µL de pyrrolidine, 11 mg de tert-butylate de sodium et 0,20 mL de THF. Le mélange réactionnel est soumis au champ micro-ondes pendant 10 minutes à 80°C, puis versé sur 10 mL de solution aqueuse saturée de dihydrogénophosphate de sodium et extrait à l'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et concentrée sous pression 20 réduite. Après purification par HPLC/MS préparative (H₂O pH=9 / CH₃CN), on obtient 6 mg de [4-(3,5-diméthoxy-phényl)-pipérazin-1-yl]-(2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-méthanone, sous forme d'une poudre jaune pâle dont les caractéristiques sont les suivantes :

Analyse LC/MS : tr = 3,65 ; m/z = 393 (MH⁺)

25 Spectre de RMN ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm) : 2.78 ppm (m, 2H) ; 3.08 ppm (m, 2H) ; 3.31 ppm (masqués, 2H) ; 3.69 ppm (m, 2H) ; 3.70 ppm (s, 6H) ; 5.99 ppm (t, J=2 Hz, 1H) ; 6.01 ppm (d, J= 2 Hz, 2H) ; 6.73 ppm (d, J= 2 Hz, 1H) ; 7.40 ppm (m, 1H) ; de 7.46 à 7.55 ppm (m, 4H) ; 7.81 ppm (d, J= 2 Hz, 1H).

Exemple E93

30 [4-(3,5-Diméthoxy-phényl)-pipérazin-1-yl]-[2-phényl-5-(pyrrolidin-1-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-méthanone

Dans un réacteur pour micro-ondes, à 50 mg du produit de l'exemple E82, 10,5 mg de tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0), 42 mg de 2-(ditert-butylphosphino)biphenyle dans 0,30 mL de THF sont ajoutés 36 µL de 35

- pyrrolidine, 11 mg de tert-butyrate de sodium et 0,20 mL de THF. Le mélange réactionnel est soumis au champ micro-ondes pendant 10 minutes à 80°C, puis versé sur 10 mL de solution aqueuse saturée de dihydrogénophosphate de sodium et extrait à l'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et concentrée sous pression réduite. Après purification par HPLC/MS préparative (H₂O pH=9 / CH₃CN), on obtient 23 mg de 4-(3,5-diméthoxy-phényl)-pipérazin-1-yl]-[2-phényl-5-(pyrrolidin-1-yl)-2H-pyrazol-3-yl]-methanone, sous forme d'une poudre jaune pâle dont les caractéristiques sont les suivantes :
- 10 Analyse LC/MS : tr = 4,13 ; m/z = 462 (MH⁺)

Exemple E94

5-[4-(3,5-Diméthoxy-phényl)-pipérazine-1-carbonyl]-1-phényl-1H-pyrazole-3-carboxaldéhyde oxime E

- On procède de façon similaire à l'étape 1 de l'exemple E95 à partir de 440 mg du produit de l'exemple E100 et 80 mg de chlorhydrate d'hydroxylamine pour obtenir 401 mg de 5-[4-(3,5-diméthoxy-phényl)-pipérazine-1-carbonyl]-1-phényl-1H-pyrazole-3-carboxaldéhyde oxime E, sous forme d'une meringue blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :

- 20 Analyse LC/MS : tr = 3,99 ; m/z = 436 (MH⁺)
- Spectre de RMN ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm) : 2.81 ppm (m, 2H) ; 3.12 ppm (m, 2H) ; 3.36 ppm (m, 2H) ; 3.68 ppm (m, 2H) ; 3.70 ppm (s, 6H) ; 5.98 ppm (t, J= 2Hz, 1H) ; 6.02 ppm (d, J= 2Hz, 2H) ; 6.92 ppm (s, 1H) ; de 7.38 à 7.46 ppm (m, 5H) ; 8.15 ppm (s, 1H) ; 11.46 ppm (sl, 1H).

Exemple E95

5-[4-(3,5-Diméthoxy-phényl)-pipérazine-1-carbonyl]-1-phényl-1H-pyrazole-3-carboxaldéhyde oxime Z

- Etape 1 : A 300 mg de produit de l'étape 1 de l'exemple E70 dans 4 mL d'éthanol et 120 μL de pyridine, on ajoute, à 0°C, 94 mg de chlorhydrate d'hydroxylamine. Le mélange réactionnel est agité pendant 1 heure à température ambiante, versé sur 10 mL de solution aqueuse saturée de dihydrogénophosphate de sodium et extrait à l'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et concentrée sous pression réduite. Après purification par flash-chromatographie sur colonne de silice

(40-63 μ M), en éluant par un mélange de dichlorométhane et acétate d'éthyle (90/10 en volumes), on obtient 115 mg d'ester éthylique de l'acide 5-Z-oximino-2-phényl-pyrazole-3-carboxylique, sous forme d'un solide blanc dont les caractéristiques sont les suivantes :

- 5 Spectre de RMN ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, δ en ppm) : 1.17 ppm (t, $J = 7\text{ Hz}$, 3H) ; 4.19 (q, $J = 7\text{ Hz}$, 2H) ; 7.63 ppm (s, 1H) ; 7.50 ppm (m, 5Hz) ; 7.60 ppm (s, 1H) ; 11.90 ppm (sl, 1H).

Etape 2 : On procède de façon similaire à l'étape 1 de l'exemple E22 à partir de 183 mg du produit de l'étape 1 de l'exemple présent et 330 mg de 1-(3,5-diméthoxyphényl)pipérazine, pendant 5 heures à 80°C, pour obtenir, après purification par HPLC/MS préparative (H_2O pH=9 / CH_3CN), 37 mg de 5-[4-(3,5-diméthoxy-phényl)-pipérazine-1-carbonyl]-1-phényl-1H-pyrazole-3-carboxaldehyde oxime Z, sous forme d'une poudre blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :

- 15 Analyse LC/MS : tr = 3,63 ; m/z = 436 (MH^+)
 Spectre de RMN ^1H (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, δ en ppm) : 2.94 ppm (m, 2H) ; 3.10 ppm (m, 2H) ; 3.37 ppm (masqués, 2H) ; 3.68 ppm (m, 2H) ; 3.69 ppm (s, 6H) ; 5.99 ppm (sl, 1H) ; 6.02 ppm (sl, 2H) ; de 7.42 à 7.57 ppm (m, 5H) ; 7.28 ppm (s, 1H) ; 7.60 ppm (s, 1H) ; 11.8 ppm (sl, 1H).

20 **Exemple E96**

[4-(3,5-Diméthoxy-phényl)-pipérazin-1-yl]-[5-(morpholin-4-yl)-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl]-méthanone

On procède de façon similaire à l'exemple E93 à partir de 100 mg du produit de l'exemple E82 et 116 μL de morpholine dans du 1,2-diméthoxyéthane (DME) par réaction sous micro-ondes pendant 10 minutes à 80°C, pour obtenir, après purification par HPLC/MS préparative (H_2O pH=9 / CH_3CN), 91 mg de [4-(3,5-diméthoxy-phényl)-pipérazin-1-yl]-[5-(morpholin-4-yl)-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl]-méthanone, sous forme d'un solide jaune pâle dont les caractéristiques sont les suivantes :

- 30 Analyse LC/MS : tr = 3,80 ; m/z = 478 (MH^+)

Exemple E97

3-[4-(5-Méthyl-2-pyridin-3-yl-2H-pyrazole-3-carbonyl)-pipérazin-1-yl]-benzamide

En procédant de façon similaire à la synthèse du [4-(3-chloro-phényl)-pipérazin-1-yl]-(5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-méthanone (exemple 1), mais en remplaçant la 1-(3-chloro-phényl)-pipérazine par 278 mg de 3-(pipérazin-1-yl)-benzamide, qui peut être obtenu selon le brevet
 5 WO 98/00400 et l'acide 5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazole-3-carboxylique par 223,5 mg d'acide 5-méthyl-2-pyridin-3-yl-2H-pyrazole-3-carboxylique, qui peut être obtenu selon J. Het. Chem., **36**, 217 (1999), on obtient 300 mg de 3-[4-(5-méthyl-2-pyridin-3-yl-2H-pyrazole-3-carbonyl)-pipérazin-1-yl]-benzamide, sous forme d'une meringue jaune pâle dont les caractéristiques
 10 sont les suivantes :

Spectre de masse (EI) : $m/z = 390$ (M^+)

Exemple E98

(5-Benzylamino-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-[4-(3,5-diméthoxy-phényl)-pipérazin-1-yl]-méthanone

15 On procède de façon similaire à l'exemple E93, à partir de 100 mg du produit de l'exemple E82, 21 mg de tris(dibenzylidèneacétone)dipalladium(0), 64 mg de 2-(ditert-butylphosphino)biphényle dans 0,60 ml de DME, auxquels sont ajoutés 116 μ L de benzylamine, 30,5 mg de tert-butylate de sodium et 0,40 mL de DME. Le mélange réactionnel est soumis au champ micro-ondes
 20 pendant 5 minutes à 90°C, additionné de 10 mg de tris(dibenzylidèneacétone)dipalladium(0) et de nouveau soumis au champ micro-ondes pendant 3 minutes à 100°C. Après traitement et purification par HPLC/MS préparative (H_2O pH=9 / CH_3CN), on obtient 38 mg de (5-benzylamino-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-[4-(3,5-diméthoxy-phényl)-pipérazin-1-yl]-méthanone,
 25 sous forme d'une poudre blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :

Analyse LC/MS : $tr = 4,19$; $m/z = 498$ (MH^+)

Exemple E99

(5-Amino-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-[4-(3,5-diméthoxy-phényl)-pipérazin-1-yl]-méthanone

30

Etape 1 : On procède de façon similaire à l'exemple E98 à partir de 100 mg du produit de l'exemple E82 et 142 μ L de benzophénone imine. Le mélange réactionnel est soumis au champ micro-ondes pendant 12 minutes à 80°C, additionné de 10 mg de tris(dibenzylidèneacétone)dipalladium(0) et 100 μ L

de DME et de nouveau soumis au champ micro-ondes pendant 2 minutes à 90°C. Après traitement et purification par flash-chromatographie sur colonne de silice (40-63 μ M), en éluant par un mélange d'heptane et acétate d'éthyle (70/30 en volumes), on obtient 66 mg de [5-(benzhydrylidène-amino)-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(3,5-diméthoxy-phényl)-pipérazin-1-yl]-méthanone, sous forme d'un solide jaune dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre de masse (EI) : $m/z = 571$ (M^+)

Etape 2 : Dans un réacteur micro-ondes, à 66 mg du produit de l'étape 1 de l'exemple présent dans 2,5 mL de méthanol, on ajoute 131 mg de formiate d'ammonium et 60 mg de palladium sur charbon à 10 %. Le mélange réactionnel est soumis au champ micro-ondes pendant 3 minutes à 100°C, filtré, concentré sous pression réduite, puis purifié par flash-chromatographie sur colonne de silice (30-60 μ M), en éluant par un mélange de dichlorométhane et acétate d'éthyle (70/30 en volumes), pour donner 29 mg de (5-amino-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-[4-(3,5-diméthoxy-phényl)-piperazin-1-yl]-méthanone, sous forme d'un solide jaune pâle dont les caractéristiques sont les suivantes :

Analyse LC/MS : $t_r = 3,30$; $m/z = 408$ (MH^+)

Exemple E100

5-[4-(3,5-Diméthoxy-phényl)-pipérazine-1-carbonyl]-1-phényl-1H-pyrazole-3-carboxaldéhyde

Dans un réacteur micro-ondes, à 150 mg du produit de l'exemple E78 dans 2 mL de 1,4-dioxanne, sont ajoutés 27 mg de carbonate de calcium et 2 mL d'eau. Le mélange réactionnel est soumis au champ micro-ondes pendant 10 minutes à 120°C, acidifié jusqu'à pH=5 par addition contrôlée de solution aqueuse 1M d'acide chlorhydrique et extrait à l'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et concentrée sous pression réduite. Après purification par flash-chromatographie sur colonne de silice (30-60 μ M), en éluant par un mélange de dichlorométhane et acétate d'éthyle (95/5 en volumes), on obtient 98 mg de 5-[4-(3,5-diméthoxy-phényl)-pipérazine-1-carbonyl]-1-phényl-1H-pyrazole-3-carboxaldéhyde, sous forme d'un solide blanc dont les caractéristiques sont les suivantes :

Analyse LC/MS : $t_r = 3,73$; $m/z = 421$ (MH^+)

Exemple E101

[4-(3-Chloro-phényl)-pipérazin-1-yl]-(5-phénoxy-méthyl-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-méthanone

- Etape 1 :** A une solution de 68 mg de phénol dans 1,5 mL d'acétone, est
 5 ajouté 0,58 mL de soude 1M. Le mélange réactionnel est agité pendant 45 minutes à température ambiante, puis traité par une solution de 150 mg d'ester éthylique de l'acide 5-bromométhyl-2-phényl-2-H-pyrazole-3-carboxylique, obtenu à l'étape 1 de l'exemple E73, dans 1,5 mL d'acétone. Le mélange réactionnel est agité pendant 5 heures à température ambiante, puis
 10 versé sur 20 mL de solution aqueuse saturée de dihydrogénophosphate de sodium et extrait à l'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et concentrée sous pression réduite. Après purification par flash-chromatographie sur colonne de silice (30-60 μ M), en éluant par un mélange de dichlorométhane et heptane (70/30 en volumes) puis un mélange
 15 de dichlorométhane, acétate d'éthyle et acide acétique (70/30/1 en volumes), on obtient 73 mg d'ester éthylique de l'acide 5-phénoxy-méthyl-2-phényl-2H-pyrazole-3-carboxylique, sous forme d'une huile incolore dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre de masse (ES) : $m/z = 323$ (MH^+)

- 20 **Etape 2 :** On procède de façon similaire à l'étape 2 de l'exemple E75 à partir de 73 mg du produit de l'étape 1 de l'exemple présent et 179 mg de 1-(3-chlorophényl)pipérazine, pendant 3 heures à 60°C, pour obtenir, après purification par flash-chromatographie sur colonne de silice (30-60 μ M), en éluant par un mélange de dichlorométhane et acétate d'éthyle (95/5 en
 25 volumes), 78 mg de [4-(3-chloro-phényl)-pipérazin-1-yl]-(5-phénoxy-méthyl-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-méthanone, sous forme d'un solide blanc dont les caractéristiques sont les suivantes :

Analyse LC/MS : tr = 4,59 ; $m/z = 473$ (MH^+)

Exemple E102

- 30 [4-(3-Chloro-phényl)-pipérazin-1-yl]-(2-phényl-5-phénylsulfanylméthyl-2H-pyrazol-3-yl)-méthanone

Etape 1 : A une solution de 66 μ L de thiophénol dans 2 mL de THF, refroidie à 5°C, est ajoutée une solution de 73 mg de tert-butylate de potassium dans 1 mL de THF. Le mélange réactionnel est agité pendant 10 minutes à 10°C,

puis traité par une solution de 200 mg d'ester éthylique de l'acide 3-bromométhyl-1-phényl-1-H-pyrazole-5-carboxylique, obtenu à l'étape 1 de l'exemple E73, dans 2 mL de THF. Le mélange réactionnel est agité pendant 16 heures à température ambiante, puis versé sur 50 mL de solution aqueuse saturée de dihydrogénophosphate de sodium et extrait à l'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et concentrée sous pression réduite. Après purification par flash-chromatographie sur colonne de silice (40-63 μ M), en éluant par un mélange de toluène et acétate d'éthyle (97/3 en volumes), on obtient 235 mg d'ester éthylique de l'acide 2-phényl-5-phénylsulfanylméthyl-2H-pyrazole-3-carboxylique, sous forme d'une huile jaune pâle dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre de masse (ES) : $m/z = 339$ (MH^+)

Etape 2 : On procède de façon similaire à l'étape 2 de l'exemple E75, à partir de 100 mg du produit de l'étape 1 de l'exemple présent et 232 mg de 1-(3-chlorophényl)pipérazine pendant 2 heures à 60°C, pour obtenir, après purification par flash-chromatographie sur colonne de silice (30-60 μ M), en éluant par un mélange de dichlorométhane et acétate d'éthyle (98/2 en volumes), 114 mg de [4-(3-chloro-phényl)-pipérazin-1-yl]-(2-phényl-5-phénylsulfanylméthyl-2H-pyrazol-3-yl)-méthanone, sous forme d'un solide jaune pâle dont les caractéristiques sont les suivantes :

Analyse LC/MS : $tr = 4,65$; $m/z = 489$ (MH^+)

Exemple E103

{4-[3-(2-Hydroxy-éthylamino)-phényl]-pipérazin-1-yl}-(5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-méthanone

A partir de 361 mg de [4-(3-amino-phényl)-pipérazin-1-yl]-(5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-méthanone, décrit dans l'exemple 9, dans 2 mL de toluène sont ajoutés 211 μ L de triéthylamine et 158 μ L de 2-iodoéthanol. Après 20 heures de chauffage au voisinage du reflux, 25mL d'acétate d'éthyle et 25 mL d'eau sont ajoutés, la phase organique est décantée, puis lavée par 2 fois 25 mL d'eau, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée sous pression réduite. Après purification par flash-chromatographie sur colonne de silice (60 ; 35-70 μ M), en éluant par un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (80-20 en volumes), on obtient 0,2 g de {4-[3-(2-hydroxy-éthylamino)-phényl]-pipérazin-1-yl}-(5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-méthanone, sous forme d'une meringue orangée dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre de masse (EI) : $m/z = 405$ (M^+)

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}-d_6$, δ en ppm) : 2,31 (s : 3H) ; 2,71 (mf : 2H) ; 3,02 (mf : 2H) ; 3,06 (q, $J = 6$ Hz : 2H) ; 3,32 (mf : 2H) ; 3,54 (q large, $J = 6$ Hz : 2H) ; 3,68 (mf : 2H) ; 4,65 (t large, $J = 6$ Hz : 1H) ; 5,28 (t, $J = 6$ Hz : 1H) ; de 6,05 à 6,15 (mt : 3H) ; 6,52 (s : 1H) ; 6,91 (t large, $J = 8$ Hz : 1H) ; 7,38 (t large, $J = 7,5$ Hz : 1H) ; de 7,40 à 7,55 (mt : 4H).

Exemple E104

(5-Méthyl-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-[4-(thiophène-3-yl)-pipérazin-1-yl]-méthanone

- 10 **Etape 1** : A une solution de 4,6 g d'ester de tert-butyle de l'acide pipérazine-1-carboxylique dans 100 mL de dichlorométhane, sont ajoutés 5,2 g de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide (EDCI), 3,3 g d'hydrate de 1-hydroxybenzotriazole (HOBT) et 5 g d'acide 5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazole-3-carboxylique. Le mélange réactionnel est agité pendant
- 15 20 heures à température ambiante. Après addition de 50 mL de dichlorométhane et de 50 mL de solution aqueuse de bicarbonate de sodium saturée, la phase organique est décantée, puis séchée sur sulfate de magnésium et concentrée sous pression réduite. On obtient ainsi 8,1 g d'ester de ter-butyle de l'acide 4-(5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazole-3-carbonyl)-pipérazine-1-carboxylique, sous forme d'un solide blanc les caractéristiques
- 20 sont les suivantes :

Point de fusion (Kofler) : 150°C

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}-d_6$, δ en ppm) : 1,40 (s : 9H) ; 2,29 (s : 3H) ; 3,03 (mf : 2H) ; 3,23 (mf : 2H) ; 3,32 (mf : 2H) ; 3,54 (mf : 2H) ; 6,50 (s : 1H) ; de 7,30 à 7,55 (mt : 5H).

- Etape 2** : A une solution de 8 g d'ester de tert-butyle de l'acide 4-(5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazole-3-carbonyl)-pipérazine-1-carboxylique dans 50 mL de dichlorométhane, sont ajoutés goutte à goutte 27 mL d'une solution d'acide chlorhydrique 4N dans le dioxanne. Après 20 heures de réaction et
- 30 concentration sous pression réduite, le résidu est repris par une solution d'hydroxyde de sodium N jusqu'à pH10, extrait par 50 mL d'acétate d'éthyle, séché sur sulfate de sodium et concentré sous pression réduite. On obtient ainsi 2,96 g de (5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-(pipérazin-1-yl)-methanone sous forme d'un solide blanc dont les caractéristiques sont les
- 35 suivantes :

Point de fusion (Kofler) : 138°C

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d_6 , δ en ppm) : de 2,20 à 2,35 (mt : 2H) ; 2,29 (s : 3H) ; 2,60 (t large, $J = 4,5$ Hz : 2H) ; 3,06 (t large, $J = 4,5$ Hz : 2H) ; 3,48 (t large, $J = 4,5$ Hz : 2H) ; 6,45 (s : 1H) ; de 7,30 à 7,55 (mt : 5H).

- Etape 3 :** A une solution de 200 mg de (5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-(pipérazin-1-yl)-méthanone dans 6 mL de toluène, sont ajoutés 121 mg de 3-bromothiophène, 46 mg de (R)-(+)-2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphtyle, 17 mg d'acétate de palladium et 71 mg de tert-butylate de sodium.
- Après 20 heures de chauffage à 90°C, l'insoluble est filtré, 50 mL d'acétate d'éthyle et la phase organique est décantée, puis lavée par 3 fois 10 mL d'eau, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée sous pression réduite. Après purification par flash-chromatographie sur colonne de silice (60 ; 35-70 μM), en éluant par un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (70-30 en volumes), on obtient 18 mg de (5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-[4-(thiophène-3-yl)-pipérazin-1-yl]-méthanone sous forme d'un solide jaune amorphe dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d_6 , δ en ppm) : 2,31 (s : 3H) ; 2,74 (mf : 2H) ; 3,01 (mf : 2H) ; 3,34 (mf : 2H) ; 3,69 (mf : 2H) ; 6,33 (dd, $J = 3$ et 1,5 Hz : 1H) ; 6,52 (s : 1H) ; 6,93 (dd, $J = 5,5$ et 1,5 Hz : 1H) ; 7,37 (tt, $J = 7,5$ et 1,5 Hz : 1H) ; de 7,40 à 7,55 (mt : 4H) ; 7,42 (dd, $J = 5,5$ et 3 Hz : 1H).

Exemple E105

Cet exemple est décrit avec l'exemple E84

Exemple E106

[4-(3,5-Diméthoxy-phényl)-pipérazin-1-yl]-[5-(3-hydroxy-pyrrolidin-1-yl)-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl]-méthanone

- On procède de façon similaire à l'exemple E98 à partir de 100 mg du produit de l'exemple E82 et 90 μL de 3-pyrrolidinol, par réaction sous micro-ondes pendant 5 minutes à 90°C, pour obtenir après purification par HPLC/MS préparative (H_2O pH=9 / CH_3CN), 48 mg de [4-(3,5-diméthoxy-phényl)-pipérazin-1-yl]-[5-(3-hydroxy-pyrrolidin-1-yl)-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl]-méthanone, sous forme d'une poudre blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :

Analyse LC/MS : tr = 3,47 ; m/z = 478 (MH⁺)

Exemple E107

1-{3-[4-(5-Méthyl-2-phényl-2H-pyrazole-3-carbonyl)-pipérazin-1-yl]-phényl}-éthanone

- 5 En procédant de façon similaire à la synthèse du [4-(3-chloro-phényl)-pipérazin-1-yl]-(5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-méthanone (exemple 1), mais en remplaçant la 1-(3-chloro-phényl)-pipérazine par 82 mg de 1-[3-(pipérazin-1-yl)-phényl]éthanone, qui peut être obtenue selon le brevet WO 02/088107, on obtient 21,8 mg de 1-{3-[4-(5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazole-3-carbonyl)-pipérazin-1-yl]-phényl}-éthanone, sous forme d'un solide blanc dont les caractéristiques sont les suivantes:

Point de fusion (Kofler) : 134°C

Spectre de masse (EI) : m/z = 388 (M⁺)

Exemple E108

- 15 Cet exemple est décrit avec l'exemple E84

Exemple E109

Cet exemple est décrit avec l'exemple E84

Exemple E110

- 20 N-(2-Méthylamino-éthyl)-3-[4-(5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazole-3-carbonyl)-pipérazin-1-yl]-benzamide

- Etape 1 : A une solution de 4,4 g d'ester éthylique de l'acide 3-[4-(5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazole-3-carbonyl)-pipérazin-1-yl]-benzoïque, décrit à l'exemple E28, dans 75 mL d'eau distillée et 150 mL de méthanol, sont ajoutés 763 mg d'hydroxyde de potassium en pastilles. Après 20 heures à température ambiante, le mélange réactionnel est concentré sous pression réduite et le résidu est acidifié avec de l'acide chlorhydrique 5N jusqu'à pH 5. On obtient ainsi, après filtration du solide formé, 3,9 g d'acide 3-[4-(5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazole-3-carbonyl)-pipérazin-1-yl]-benzoïque, sous forme de solide jaune pâle dont les caractéristiques sont les suivantes :

- 30 Point de fusion (Kofler) : 206°C

Spectre de masse (EI) : m/z = 390 (M⁺)

Etape 2 : A une solution de 390,5 mg d'acide 3-[4-(5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazole-3-carbonyl)-pipérazin-1-yl]-benzoïque dans 17 mL de dichloro-

méthane, sont ajoutés 211 mg de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide (EDCI), 148 mg d'hydrate de 1-hydroxybenzotriazole (HOBT) et 175 mg d'ester de tert-butyle de l'acide (2-amino-éthyl)-méthyl-carbamique. Le mélange réactionnel est agité pendant 72 heures à
 5 température ambiante. Après addition de 25 mL de dichlorométhane et de 25 mL d'eau, la phase organique est décantée, puis lavée avec 25 mL d'une solution aqueuse saturée en bicarbonate de sodium, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée sous pression réduite. Après purification par flash-
 10 chromatographie sur colonne de silice (60 ; 35-70 μ M), en éluant par un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (70-30 en volumes), on obtient 500 mg d'ester de tert-butyle de l'acide méthyl-(2-{3-[4-(5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazole-3-carbonyl)-pipérazin-1-yl]-benzoylamino}-éthyl)-carbamique, sous forme d'une meringue beige dont les caractéristiques sont les suivantes :

15 Spectre de masse (EI) : $m/z = 546$ (M^+)

Etape 3 : A une solution de 440 mg d'ester de tert-butyle de l'acide méthyl-(2-{3-[4-(5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazole-3-carbonyl)-pipérazin-1-yl]-benzoylamino}-éthyl)-carbamique dans 1 mL de dioxanne, sont ajoutés goutte à goutte 1 mL d'une solution d'acide chlorhydrique 4N dans le
 20 dioxanne. On obtient ainsi, après 20 heures de réaction et concentration sous pression réduite, 440 mg de N-(2-méthylamino-éthyl)-3-[4-(5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazole-3-carbonyl)-pipérazin-1-yl]-benzamide, sous forme d'un solide jaune amorphe dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre de masse (EI) : $m/z = 446$ (M^+)

25 Spectre de R.M.N. 1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ en ppm) : 2,32 (s : 3H) ; 2,60 (t, $J = 5$ Hz : 3H) ; 2,93 (mf : 2H) ; 3,09 (mt : 2H) ; 3,20 (mf : 2H) ; 3,40 (mt : 2H) ; 3,58 (mf : 2H) ; 3,73 (mf : 2H) ; 6,55 (s : 1H) ; 7,08 (d large, $J = 8$ Hz : 1H) ; de 7,25 à 7,55 (mt : 8H) ; 8,77 (t large, $J = 5$ Hz : 1H) ; 8,89 (mf : 2H).

30 **Exemple E111**

(5-Méthyl-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-[4-(3,4,5-trifluoro-phényl)-pipérazin-1-yl]-méthanone

En procédant de façon similaire à la synthèse du [4-(3-chloro-phényl)-pipérazin-1-yl]-(5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-méthanone (exemple 1),
 35 mais en remplaçant la 1-(3-chloro-phényl)-pipérazine par 200 mg de 1-(3,4,5-

trifluoro-phényl)-pipérazine, qui peut être obtenu à partir du 3,4,5-trifluoro-bromo-benzène en opérant de façon similaire à la synthèse du 1-[3-(4-benzyl-pipérazin-1-yl)-phényl]-éthanone de l'étape 1 de l'exemple E39 - et dont les caractéristiques sont les suivantes : Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, δ en ppm) : 3,19 (mf : 4H) ; 3,43 (t large, $J = 5,5$ Hz : 4H) ; 6,96 (dd, $J = 12$ et 6,5 Hz : 2H) ; 9,23 (mf : 2H).- on obtient 115 mg de (5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-[4-(3,4,5-trifluoro-phényl)-pipérazin-1-yl]-méthanone, sous forme d'un solide blanc dont les caractéristiques sont les suivantes :

Point de fusion (Kofler) : 204°C
Spectre de masse (EI) : $m/z = 400$ (M^+)

Exemple E112

Ester éthylique de l'acide E-3-{5-[4-(3,5-diméthoxy-phényl)-pipérazine-1-carbonyl]-1-phényl-1H-pyrazol-3-yl}-acrylique

A une solution de 196 mg de produit de 5-[4-(3,5-diméthoxy-phényl)-pipérazine-1-carbonyl]-1-phényl-1H-pyrazole-3-carboxaldéhyde, obtenu à l'exemple E100, dans 3 mL de THF, est ajouté, à température ambiante, 195 mg de (carbéthoxyméthylène)triphénylphosphorane. Après 12 heures d'agitation à 50°C, le mélange réactionnel est concentré sous pression réduite et purifié par flash-chromatographie sur colonne de silice (40-63 μM), en éluant par un mélange de dichlorométhane et acétate d'éthyle (95/5 en volumes), pour obtenir 130 mg d'ester éthylique de l'acide E-3-{5-[4-(3,5-diméthoxy-phényl)-pipérazine-1-carbonyl]-1-phényl-1H-pyrazol-3-yl}-acrylique, sous forme d'un solide blanc dont les caractéristiques sont les suivantes :

Analyse LC/MS : $t_r = 4,16$; $m/z = 491$ (MH^+)

Exemple E113

3-[4-(5-Méthoxyméthoxyméthyl-2-phényl-2H-pyrazole-3-carbonyl)-pipérazin-1-yl]-benzamide

Etape 1 : A une solution de 1,4 g d'ester éthylique de l'acide 5-hydroxyméthyl-2-phényl-2H-pyrazole-3-carboxylique, qui est obtenu comme produit secondaire dans la synthèse de l'exemple 71, dans 35 mL de tétrahydrofurane, sont ajoutés au voisinage de 0°C 455 mg d'hydrure de sodium à 60 % dans l'huile de vaseline et 1,15 g de chloro-méthoxy-méthane. Après 20 heures de réaction à température ambiante, 50 mL d'eau et 50 mL

d'acétate d'éthyle sont ajoutés et la phase organique est décantée, lavée à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée sous pression réduite. Après purification par flash-chromatographie sur colonne de silice (60 ; 35-70 μ M), en éluant par du dichlorométhane pur, on obtient 1,1 g de l'ester éthylique de l'acide 5-méthoxyméthoxyméthyl-2-phényl-2H-pyrazole-3-carboxylique, sous forme d'une huile orangée dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre de masse (EI) : $m/z = 290$ (M^+)

Etape 2 : A une solution de 1,1 g de l'ester éthylique de l'acide 5-méthoxyméthoxyméthyl-2-phényl-2H-pyrazole-3-carboxylique dans 12 mL d'éthanol, sont ajoutés 6 mL d'eau et 250 mg d'hydroxyde de potassium. Après 20 heures à température ambiante, le mélange est concentré sous pression réduite, repris avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique N jusqu'au pH1, extrait par 3 fois 25 mL de dichlorométhane. La phase organique est décantée, lavée avec 25 mL d'eau, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée sous pression réduite. On obtient ainsi 500 mg d'acide 5-méthoxyméthoxyméthyl-2-phényl-2H-pyrazole-3-carboxylique sous forme d'une huile orangée dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre de masse (EI) : $m/z = 262$ (M^+)

Etape 3 : En procédant de façon similaire à la synthèse du [4-(3-chloro-phényl)-pipérazin-1-yl]-(5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-méthanone, mais en remplaçant la 1-(3-chloro-phényl)-pipérazine par 556 mg de 3-pipérazin-1-yl-benzamide, qui peut être obtenu selon le brevet WO 98/00400, et en remplaçant l'acide 5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazole-3-carboxylique par 525 mg d'acide 5-méthoxyméthoxyméthyl-2-phényl-2H-pyrazole-3-carboxylique, on obtient 900 mg de 3-[4-(5-méthoxyméthoxyméthyl-2-phényl-2H-pyrazole-3-carbonyl)-pipérazin-1-yl]-benzamide, sous forme d'un solide beige amorphe dont les caractéristiques sont les suivantes:

Spectre de masse (EI) : $m/z = 449$ (M^+)

30 Exemple E114

3-[5-[4-(3,5-Diméthoxy-phényl)-pipérazine-1-carbonyl]-1-phényl-1H-pyrazol-3-yl]-thiophène-2-carboxaldéhyde

On procède de façon similaire à l'exemple E66 à partir de 86 mg du produit de l'exemple E82 et 40 mg de 2-formyl-3-thiopheneboronique. Après réaction sous micro-ondes pendant 3 minutes à 140°C, on rajoute 6 mg de

tétrakis(triphénylphosphine)palladium(0) et 0,2 mL de DMF, et on soumet de nouveau au champ micro-ondes pendant 1 minute à 140°C, pour obtenir après traitement et purifications successives par flash-chromatographie sur colonne de silice (30-60 μ M), en éluant par un mélange d'heptane et acétate d'éthyle (6/4 en volumes), puis par HPLC/MS préparative (H₂O pH=9 / CH₃CN), 33 mg de 3-{5-[4-(3,5-diméthoxy-phényl)-pipérazine-1-carbonyl]-1-phényl-1H-pyrazol-3-yl}-thiophène-2-carboxaldehyde, sous forme d'une poudre jaune pâle dont les caractéristiques sont les suivantes :

LC/MS : tr = 4,63 ; m/z = 503 (MH⁺)

10 **Exemple E116**

N-Méthyl-3-[4-(5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazole-3-carbonyl)-pipérazin-1-yl]-benzamide

Etape 1 : A une solution de 3,1 g d'ester de tert-butyle de l'acide 4-(3-carboxy-phényl)-pipérazine-1-carboxylique, qui peut être obtenu selon le brevet GB 2327609, dans 15 mL de dioxanne, est additionnée à 0°C, une solution de 0,86 mL de chlorure d'oxalyle. A ce mélange réactionnel est ajoutée une goutte de diméthylformamide. Après 2 heures d'agitation à une température proche de 20°C, le mélange réactionnel est additionné goutte à goutte sur 50 mL d'une solution aqueuse à 40 % de méthylamine. Après 1 heure d'agitation à température ambiante, le mélange réactionnel est repris dans 200 mL de dichlorométhane, puis lavée 2 fois par 50 mL d'eau distillée. La phase organique est séchée sur du sulfate de magnésium puis concentrée à sec sous pression réduite. On obtient ainsi 1,5 g d'ester de tert-butyle de l'acide 4-(3-méthylcarbamoyl-phényl)-pipérazine-1-carboxylique, sous forme d'une orangée dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm) : 1,45 (s : 9H) ; 2,78 (d, J = 4,5 Hz : 3H) ; 3,16 (t large, J = 5,5 Hz : 4H) ; 3,49 (t large, J = 5,5 Hz : 4H) ; 7,11 (dt large, J = 7,5 et 2 Hz : 1H) ; de 7,20 à 7,35 (mt : 2H) ; 7,39 (s large : 1H) ; 8,32 (q large, J = 4,5 Hz : 1H).

Etape 2 : A une solution de 1,5 g d'ester de tert-butyle de l'acide 4-(3-méthylcarbamoyl-phényl)-pipérazine-1-carboxylique dans 5,8 mL de dioxanne, sont ajoutés goutte à goutte 5,9 mL d'une solution d'acide chlorhydrique 4N dans le dioxanne. On obtient ainsi, après 6 heures de réaction à température ambiante et concentration sous pression réduite,

950 mg de chlorhydrate de N-méthyl-3-(pipérazin-1-yl)-benzamide, sous forme d'un solide brun amorphe dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, δ en ppm) : 2,79 (d, J = 4,5 Hz : 3H) ; 3,15 (mf : 4H) ; 3,44 (t large, J = 5,5 Hz : 4H) ; 7,15 (mt : 1H) ; de 7,25 à 7,40 (mt : 2H) ; 7,44 (s large : 1H) ; 8,42 (q large, J = 4,5 Hz : 1H) ; 9,17 (mf : 2H).

Etape 3 : En procédant de façon similaire à la synthèse du [4-(3-chloro-phényl)-pipérazin-1-yl]-(5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-méthanone (exemple 1), mais en remplaçant la 1-(3-chloro-phényl)-pipérazine par 584 mg de N-méthyl-3-(pipérazin-1-yl)-benzamide, on obtient 450 mg de N-méthyl-3-[4-(5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazole-3-carbonyl)-pipérazin-1-yl]-benzamide, sous forme d'un solide beige dont les caractéristiques sont les suivantes :

Point de fusion (Kofler) : 180°C
Spectre de masse (EI) : m/z = 403 (M+)

Exemple E117

[4-(3,5-Diméthoxy-phényl)-pipérazin-1-yl]-(2-phényl-5-trifluorométhyl-2H-pyrazol-3-yl)-méthanone

En procédant de façon similaire à la synthèse du [4-(3-chloro-phényl)-pipérazin-1-yl]-(5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-méthanone (exemple 1), mais en remplaçant la 1-(3-chloro-phényl)-pipérazine par 244,5 mg de 1-(3,5-diméthoxy-phényl)-pipérazine et en remplaçant l'acide 5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazole-3-carboxylique par 256 mg d'acide 2-phényl-5-trifluorométhyl-2H-pyrazole-3-carboxylique, qui peut être obtenu selon le brevet WO 03/024222, on obtient 340 mg de [4-(3,5-diméthoxy-phényl)-pipérazin-1-yl]-(2-phényl-5-trifluorométhyl-2H-pyrazol-3-yl)-méthanone, sous forme d'une solide blanc dont les caractéristiques sont les suivantes :

Point de fusion (Kofler) : 84°C
Spectre de masse (EI) : m/z = 460 (M+)

Exemple E118

[4-(3-Chloro-phényl)-pipérazin-1-yl]-(2-phényl-5-trifluorométhyl-2H-pyrazol-3-yl)-méthanone

En procédant de façon similaire à la synthèse du [4-(3-chloro-phényl)-pipérazin-1-yl]-(5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-méthanone (exemple 1),

- mais en remplaçant l'acide 5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazole-3-carboxylique par 256 mg d'acide 2-phényl-5-trifluorométhyl-2H-pyrazole-3-carboxylique, qui peut être obtenu selon le brevet WO 03/024222, on obtient 240 mg de [4-(3-chloro-phényl)-pipérazin-1-yl]-(2-phényl-5-trifluorométhyl-2H-pyrazol-3-yl)-méthanone, sous forme d'une solide blanc dont les caractéristiques sont les suivantes :

Point de fusion (Kofler) : 160°C

Spectre de masse (EI) : $m/z = 434$ (M+)

Exemple E119

- 10 3-[4-(2-Phényl-5-trifluorométhyl-2H-pyrazole-3-carbonyl)-pipérazin-1-yl]-benzamide

- En procédant de façon similaire à la synthèse du [4-(3-chloro-phényl)-pipérazin-1-yl]-(5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-méthanone (exemple 1), mais en remplaçant la 1-(3-chloro-phényl)-pipérazine par 306 mg de 15 3-(pipérazin-1-yl)-benzamide, qui peut être obtenu selon le brevet WO 98/00400, et en remplaçant l'acide 5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazole-3-carboxylique par 256 mg d'acide 2-phényl-5-trifluorométhyl-2H-pyrazole-3-carboxylique, qui peut être obtenu selon le brevet WO 03/024222, on obtient 260 mg de 3-[4-(2-phényl-5-trifluorométhyl-2H-pyrazole-3-carbonyl)- 20 pipérazin-1-yl]-benzamide, sous forme d'une solide blanc dont les caractéristiques sont les suivantes :

Point de fusion (Kofler) : 160°C

Spectre de masse (EI) : $m/z = 443$ (M+)

Exemple E120

- 25 (5-Aminométhyl-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-[4-(3,5-diméthoxy-phényl)-pipérazin-1-yl]-méthanone

- Etape 1 : A une solution de 150 mg d'ester éthylique de l'acide 5-bromométhyl-2-phényl-2-H-pyrazole-3-carboxylique, obtenu à l'étape 1 de l'exemple E73, dans 2 mL de DMSO à température ambiante, on ajoute 30 32 mg d'azoture de sodium. Le mélange réactionnel est agité pendant 2 heures à température ambiante, puis 1 heure à 50°C et enfin versé sur 50 mL d'eau et extrait à l'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et concentrée sous pression réduite pour donner 135 mg d'ester éthylique de l'acide 5-azidométhyl-2-phényl-2H-pyrazole-3-

carboxylique, sous forme d'une huile jaune pâle dont les caractéristiques sont les suivantes :

Analyse CCM : heptane / AcOEt, 7/3 R_f = 0,35

Spectre de masse (ES): m/z = 272 (MH⁺)

- 5 Etape 2 : On procède de façon similaire à l'étape 2 de l'exemple E94, à partir de 135 mg du produit de l'étape 1 de l'exemple présent et 221 mg de 1-(3,5-diméthoxyphényl)pipérazine pendant 6 heures à 60°C, pour obtenir, après purification par flash-chromatographie sur colonne de silice (30-60 μ M), en éluant par un mélange de dichlorométhane et acétate d'éthyle (95/5 en
- 10 volumes), 129 mg de (5-azidométhyl-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-[4-(3,5-diméthoxy-phényl)-piperazin-1-yl]-méthanone, sous forme d'un solide blanc dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre de masse (ES) : m/z = 448 (MH⁺)

- Etape 3 : A une solution de 129 mg du produit de l'étape 2 de l'exemple
- 15 présent dans 3 mL de THF à température ambiante, on ajoute 90 mg de triphénylphosphine. Le mélange réactionnel est agité pendant 6 heures à température ambiante, puis additionné de 0,6 mL d'eau, agité pendant 40 heures à température ambiante, concentré à sec sous pression réduite et repris dans le dichlorométhane. La phase organique est lavée avec une
- 20 solution aqueuse 1M d'acide chlorhydrique puis une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée sous pression réduite pour donner 84 mg de (5-aminométhyl-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-[4-(3,5-diméthoxy-phényl)-pipérazin-1-yl]-méthanone, sous
- forme d'un solide blanc dont les caractéristiques sont les suivantes :

- 25 Analyse LC/MS : tr = 2,63 ; m/z = 422 (MH⁺)

Exemple E121

Ester allylique de l'acide {5-[4-(3,5-Diméthoxy-phényl)-pipérazine-1-carbonyl]-1-phényl-1H-pyrazol-3-ylméthyl}-carbamique

- A une solution de 100 mg de (5-aminométhyl-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-[4-
- 30 (3,5-diméthoxy-phényl)-pipérazin-1-yl]-méthanone, obtenue à l'exemple 120, dans 1 mL de dichlorométhane et 33 μ L de triéthylamine, à 5°C, on ajoute 23 μ L d'isocyanate d'allyle. Le mélange réactionnel est agité pendant 1,5 heures à 5°C puis 18 heures à 20°C, puis versé sur 50 mL de solution aqueuse saturée de dihydrogénophosphate de sodium et extrait à l'acétate
- 35 d'éthyle. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et

concentrée sous pression réduite. Après purification par flash-chromatographie sur colonne de silice (30-60 μ M), en éluant par un mélange de dichlorométhane et acétate d'éthyle (60/40 en volumes), on obtient 48 mg d'ester allylique de l'acide {5-[4-(3,5-diméthoxy-phényl)-pipérazine-1-carbonyl]-1-phényl-1H-pyrazol-3-ylméthyl}-carbamique, sous forme d'un

solide blanc dont les caractéristiques sont les suivantes :

Analyse LC/MS : tr = 4,71 ; m/z = 506 (MH⁺)

Exemple E122

Ester d'éthyle de l'acide {5-[4-(3,5-Diméthoxy-phényl)-pipérazine-1-carbonyl]-1-phényl-1H-pyrazol-3-ylméthyl}-carbamique

On procède de façon similaire à l'exemple E121 à partir de 100 mg (5-aminométhyl-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-[4-(3,5-diméthoxy-phényl)-pipérazin-1-yl]-méthanone, obtenue à l'exemple 120 et 21 μ L d'isocyanate d'éthyle pour obtenir, après purification par flash-chromatographie sur colonne de silice (30-60 μ M), en éluant par un mélange de dichlorométhane et acétate d'éthyle (60/40 en volumes), 74 mg d'ester d'éthyle de l'acide {5-[4-(3,5-diméthoxy-phényl)-pipérazine-1-carbonyl]-1-phényl-1H-pyrazol-3-ylméthyl}-carbamique, sous forme d'un solide blanc dont les caractéristiques sont les suivantes :

Analyse LC/MS : tr = 4,62 ; m/z = 494 (MH⁺)

Exemple E123

[4-(3,5-Diméthoxy-phényl)-pipérazin-1-yl]-[5-(2-fluoro-éthoxyméthyl)-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl]-méthanone

Etape 1 : On procède de façon similaire à l'étape 1 de l'exemple E80, à partir de 34 μ L de 2-fluoroéthanol et 150 mg d'ester éthylique de l'acide 5-bromométhyl-2-phényl-2H-pyrazole-3-carboxylique, obtenu à l'étape 1 de l'exemple E73, pour obtenir, après purification par flash-chromatographie sur colonne de silice (30-60 μ M), en éluant par un mélange d'heptane et acétate d'éthyle (80/20 en volumes), 66 mg d'ester éthylique de l'acide 5-(2-fluoro-éthoxyméthyl)-2-phényl-2H-pyrazole-3-carboxylique, sous forme d'une huile jaune pâle dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre de masse (ES) : m/z = 293 (MH⁺)

Etape 2 : On procède de façon similaire à l'étape 2 de l'exemple E80, à partir de 66 mg du produit de l'étape 1 de l'exemple présent et 151 mg de 1-(3,5-

diméthoxyphényl)pipérazine pendant 4 heures à 60°C, pour obtenir, après purification par flash-chromatographie sur colonne de silice (30-60 μ M), en éluant par un mélange de dichlorométhane et acétate d'éthyle (60/40 en volumes), 86 mg de [4-(3,5-diméthoxy-phényl)-pipérazin-1-yl]-[5-(2-fluoro-éthoxyméthyl)-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl]-méthanone, sous forme d'une huile

5 jaune pâle dont les caractéristiques sont les suivantes :

Analyse LC/MS : tr = 3,70 ; m/z = 469 (MH⁺)

Exemple E124

[5-(Cyclopentyl-hydroxy-méthyl)-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(3,5-diméthoxy-phényl)-pipérazin-1-yl]-méthanone

10

A 0,24 mL de solution 1N de bromure de cyclopentylmagnésium dans le THF est ajoutée, à température ambiante, une solution de 100 mg de 5-[4-(3,5-diméthoxy-phényl)-pipérazine-1-carbonyl]-1-phényl-1H-pyrazole-3-carboxaldéhyde, obtenu à l'exemple E100, dans 1,5 mL de THF. Après

15 2 heures d'agitation à température ambiante, le mélange réactionnel est versé sur 5 mL de solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium et extrait à l'éther. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et concentrée sous pression réduite. Après purification par flash-chromatographie sur colonne de silice (30-60 μ M), en éluant par un mélange

20 de dichlorométhane et acétate d'éthyle (60/40 en volumes), on obtient 18,5 mg de [5-(cyclopentyl-hydroxy-méthyl)-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(3,5-diméthoxy-phényl)-pipérazin-1-yl]-méthanone, sous forme d'une résine incolore dont les caractéristiques sont les suivantes :

Analyse LC/MS : tr = 3,27 ; m/z = 423 (MH⁺)

Exemple E125

[4-(3,5-Diméthoxy-phényl)-pipérazin-1-yl]-[5-(1-hydroxy-propyl)-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl]-méthanone

25

On procède de façon similaire à l'exemple E124, à partir de 0,595 mL de solution 1N de bromure d'éthylmagnésium dans le THF et 100 mg de 5-[4-(3,5-diméthoxy-phényl)-pipérazine-1-carbonyl]-1-phényl-1H-pyrazole-3-carboxaldéhyde, obtenu à l'exemple E100, dans 1,5 mL de THF, pour obtenir, après purification par flash-chromatographie sur colonne de silice (30-60 μ M), en éluant par un mélange de dichlorométhane et acétate d'éthyle (60/40 en volumes), 36 mg de [4-(3,5-diméthoxy-phényl)-pipérazin-1-yl]-[5-(1-hydroxy-

30

propyl)-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl]-méthanone, sous forme d'une résine incolore dont les caractéristiques sont les suivantes :

Analyse LC/MS : tr = 3,53 ; m/z = 451 (MH⁺)

Exemple E126

- 5 Ester méthylique de l'acide E-3-{5-[4-(3,5-diméthoxy-phényl)-pipérazine-1-carbonyl]-1-phényl-1H-pyrazol-3-yl}-acrylique

A une solution de 100 mg de 5-[4-(3,5-diméthoxy-phényl)-pipérazine-1-carbonyl]-1-phényl-1H-pyrazole-3-carboxaldéhyde, obtenu à l'exemple E100, dans 1 mL de THF et 1 mL de méthanol est ajouté, à température ambiante, 10 0,205 mL de solution 1N d'hydru de lithium et d'aluminium dans le THF. Après 6 heures d'agitation à température ambiante, le mélange réactionnel est versé sur 50 ml de solution aqueuse saturée de dihydrogénophosphate de sodium et extrait à l'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et concentrée sous pression réduite. Après purification 15 par flash-chromatographie sur colonne de silice (30-60 μ M), en éluant par un mélange de dichlorométhane et acétate d'éthyle (95/5 en volumes), on obtient 49 mg d'ester méthylique de l'acide E-3-{5-[4-(3,5-diméthoxy-phényl)-piperazine-1-carbonyl]-1-phenyl-1H-pyrazol-3-yl}-acrylique, sous forme d'un solide blanc dont les caractéristiques sont les suivantes :

- 20 Analyse LC/MS : tr = 3,95 ; m/z = 477 (MH⁺)

Spectre de RMN ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm) : 2.81 ppm (m, 2H) ; 3.08 ppm (m, 2H) ; 3.33 ppm (masqués, 2H) ; 3.67 ppm (m, 2H) ; 3.68 ppm (s, 6H) ; 3.75 ppm (s, 3H) ; 5.99 ppm (sl, 1H) ; 6.02 ppm (sl, 2H) ; 6.70 ppm (d, J= 16 Hz, 1H) ; 7.28 ppm (s, 1H) ; de 7.40 à 7.58 ppm (m, 6H).

- 25 Ce produit peut être également obtenu de façon analogue à l'exemple E112 avec le (carbométhoxyméthylène)triphenylphosphorane.

Exemple E127

[4-(3,5-Diméthoxy-phényl)-pipérazin-1-yl]-[5-(1-hydroxy-éthyl)-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl]-méthanone

- 30 A 87 μ L de solution 1,5 M de méthyllithium dans le THF, sont ajoutés à température ambiante 0,5 mL de THF et une solution de 50 mg de 5-[4-(3,5-diméthoxy-phényl)-pipérazine-1-carbonyl]-1-phényl-1H-pyrazole-3-carboxaldéhyde, obtenu à l'exemple E100, dans 1 mL de THF. Après 20 heures d'agitation à température ambiante, le mélange réactionnel est

versé sur 5 ml de solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium et extrait à l'éther. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et concentrée sous pression réduite. Après purification par flash-chromatographie sur colonne de silice (30-60 μ M), en éluant par un mélange de dichlorométhane et acétate d'éthyle (60/40 en volumes), on obtient 6 mg de [4-(3,5-diméthoxy-phényl)-pipérazin-1-yl]-[5-(1-hydroxy-éthyl)-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl]-méthanone, sous forme d'un solide jaune pâle dont les caractéristiques sont les suivantes :

Analyse LC/MS : tr = 3,38 ; m/z = 437 (MH⁺)

10 **Exemple E128**

3-Hydroxy-N-{3-[4-(5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazole-3-carbonyl)-pipérazin-1-yl]-phényl}-propionamide

A une solution de 362 mg de [4-(3-amino-phényl)-pipérazin-1-yl]-(5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-méthanone, décrit à l'exemple E9, dans 20mL de dichloromethane, sont ajoutés à 0°C 1mL de solution 1M de chlorure de diéthylaluminium dans l'hexane et 72 mg d'oxetan-2-one. Après 20 minutes à 0°C, et 3 heures à température ambiante, le mélange est de nouveau refroidi vers 0°C et 1 mL d'une solution N d'acide chlorhydrique est ajouté. Le mélange réactionnel est ensuite neutralisé avec une solution saturée de bicarbonate de sodium, extrait par trois fois 50 mL de dichlorométhane, lavé avec 50 mL d'eau. Après séchage sur sulfate de magnésium et concentration sous pression réduite, puis purification par flash-chromatographie sur colonne de silice (60 ; 35-70 μ M), en éluant par un mélange de dichlorométhane et de méthanol (90-10 en volumes), on obtient 20 mg de 3-hydroxy-N-{3-[4-(5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazole-3-carbonyl)-pipérazin-1-yl]-phényl}-propionamide, sous forme d'un solide beige amorphe dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre de masse (EI) : m/z = 433 (M⁺)

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm) : 2,32 (s : 3H) ; 2,45 (t, J = 6,5 Hz : 2H) ; 2,76 (mf : 2H) ; 3,06 (mf : 2H) ; 3,36 (mf : 2H) ; 3,70 (mt : 4H) ; 4,65 (mf : 1H) ; 6,53 (s : 1H) ; 6,58 (d large, J = 8 Hz : 1H) ; 7,04(d large, J = 8 Hz : 1H) ; 7,12 (t, J = 8 Hz : 1H) ; 7,24 (s large : 1H) ; 7,36 (t large, J = 7,5 Hz : 1H) ; de 7,40 à 7,55 (mt : 4H) ; 9,75 (s large : 1H).

Exemple E129

[5-(Azétidin-1-yl)-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(3,5-diméthoxy-phényl)-pipérazin-1-yl]-méthanone

On procède de façon similaire à l'exemple E98 à partir de 100 mg du produit de l'exemple E82 et 72 μ L d'azétidine, par réaction sous micro-ondes pendant 5 minutes à 90°C, pour obtenir, après purification par HPLC/MS préparative (H₂O pH=9 / CH₃CN), 23,5 mg de [5-(azétidin-1-yl)-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(3,5-diméthoxy-phényl)-pipérazin-1-yl]-méthanone, sous forme d'une poudre blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :

Analyse LC/MS : tr = 4,05 ; m/z = 448 (MH⁺)

Exemple E130

(5-Allylamino-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-[4-(3,5-diméthoxy-phényl)-pipérazin-1-yl]-méthanone

On procède de façon similaire à l'exemple E98 à partir de 100 mg du produit de l'exemple E82 et 80 μ L d'allylamine, par réaction sous micro-ondes pendant 3 minutes à 100°C. On rajoute 10 mg de tris(dibenzylidèneacétone)-dipalladium(0), 80 μ L d'allylamine, 0,20 mL de DME, puis on soumet de nouveau au champ micro-ondes pendant 3 minutes à 100°C, pour obtenir, après purification par HPLC/MS préparative (H₂O pH=9 / CH₃CN), 33 mg de (5-allylamino-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-[4-(3,5-diméthoxy-phényl)-pipérazin-1-yl]-méthanone, sous forme d'une poudre jaune pâle dont les caractéristiques sont les suivantes :

Analyse LC/MS : tr = 4,22 ; m/z = 448 (MH⁺)

Exemple E131

[4-(3,5-Diméthoxy-phényl)-pipérazin-1-yl]-[5-(hydroxy-phényl-méthyl)-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl]-méthanone

On procède de façon similaire à l'exemple E124, à partir de 0,36 mL de solution 1N de bromure de phénylmagnésium dans le THF et 100 mg de 5-[4-(3,5-diméthoxy-phényl)-pipérazine-1-carbonyl]-1-phényl-1H-pyrazole-3-carboxaldéhyde, obtenu à l'exemple E100, dans 1,5 mL de THF, pour obtenir, après purification par flash-chromatographie sur colonne de silice (30-60 μ M), en éluant par un mélange de dichlorométhane et acétate d'éthyle (60/40 en volumes), 81 mg de [4-(3,5-diméthoxy-phényl)-pipérazin-1-yl]-[5-(hydroxy-phényl-méthyl)-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl]-méthanone, sous forme d'un solide blanc dont les caractéristiques sont les suivantes :

Analyse LC/MS : tr = 3,86 ; m/z = 499 (MH⁺)

Exemple E132

[4-(3-Hydroxyméthyl-phényl)-pipérazin-1-yl]-(5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-méthanone

- 5 **Etape 1** : A une solution de 850 mg de l'ester tert-butylique de l'acide 4-(3-hydroxyméthyl-phényl)-pipérazine-1-carboxylique, qui peut être obtenu selon le brevet WO 00/015609, dans 4 mL de dioxanne, sont ajoutés goutte à goutte 3,6 mL d'une solution d'acide chlorhydrique 4N dans le dioxanne. Après 20 heures de réaction, le précipité formé est filtré puis lavé avec 20 mL d'éther de pétrole. On obtient ainsi 770 mg de chlorhydrate de [3-(pipérazin-1-yl)-phényl]-méthanol, sous forme d'un solide brun amorphe dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre de masse (EI) : m/z = 192 (M⁺)

- 15 **Etape 2** : En procédant de façon similaire à la synthèse du [4-(3-chloro-phényl)-pipérazin-1-yl]-(5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-méthanone, mais en remplaçant la 1-(3-chloro-phényl)-pipérazine par 265 mg de chlorhydrate de [3-(pipérazin-1-yl)-phényl]-méthanol, on obtient 250 mg de [4-(3-hydroxyméthyl-phényl)-pipérazin-1-yl]-(5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-méthanone, sous forme d'une meringue beige dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre de masse (EI) : m/z = 376 (M⁺)

Exemple E133

3-[4-(2-Phényl-2H-pyrazole-3-carbonyl)-pipérazin-1-yl]-benzamide

- 25 En procédant de façon similaire à la synthèse du [4-(3-chloro-phényl)-pipérazin-1-yl]-(5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-méthanone (exemple 1), mais en remplaçant la 1-(3-chloro-phényl)-pipérazine par 556 mg de 3-(pipérazin-1-yl)-benzamide, qui peut être obtenu selon le brevet WO 98/00400 et en remplaçant l'acide 5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazole-3-carboxylique par 376,4 mg d'acide 2-phényl-2H-pyrazole-3-carboxylique, on obtient 530 mg de 3-[4-(2-phényl-2H-pyrazole-3-carbonyl)-pipérazin-1-yl]-benzamide, sous forme d'un solide blanc amorphe dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre de masse (EI) : m/z = 375 (M⁺)

Exemple E134

3-[4-(5-Hydroxyméthyl-2-phényl-2H-pyrazole-3-carbonyl)-pipérazin-1-yl]-benzamide

A une solution de 840 mg de 3-[4-(5-méthoxyméthoxyméthyl-2-phényl-2H-pyrazole-3-carbonyl)-pipérazin-1-yl]-benzamide, obtenu à l'exemple E113, dans 30 mL d'éthanol absolu, sont ajoutés 1,17 mL d'une solution d'acide chlorhydrique 4N dans le dioxanne. Après 20 heures de réaction à température ambiante et concentration sous pression réduite, le résidu est repris par 20 mL d'eau et par une solution aqueuse à 10 % de bicarbonate de sodium jusqu'à pH 8. Le solide formé est filtré, lavé avec 2 fois 25 mL d'eau puis avec 2 mL d'éthanol absolu. On obtient ainsi 555 mg de 3-[4-(5-hydroxyméthyl-2-phényl-2H-pyrazole-3-carbonyl)-pipérazin-1-yl]-benzamide sous forme d'un solide blanc cassé dont les caractéristiques sont les suivantes :

Point de fusion (Kofler) : 216°C
Spectre de masse (EI) : $m/z = 405$ (M⁺)

Exemple E135

(5-Cyanométhyl-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-[4-(3,5-diméthoxy-phényl)-pipérazin-1-yl]-méthanone

Etape 1 : A une solution de 150 mg d'ester éthylique de l'acide 5-bromométhyl-2-phényl-2-H-pyrazole-3-carboxylique, obtenu à l'étape 1 de l'exemple E73, dans 2 mL de DMSO à température ambiante, on ajoute 32 mg de cyanure de potassium. Le mélange réactionnel est agité pendant 4 heures à 20°C, puis versé sur 50 mL de solution aqueuse saturée de dihydrogénophosphate de sodium et extrait à l'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et concentrée sous pression réduite. Après purification par flash-chromatographie sur colonne de silice (30-60 μ M), en éluant par un mélange d'heptane et acétate d'éthyle (70/30 en volumes), on obtient 102 mg d'ester éthylique de l'acide 5-cyanométhyl-2-phényl-2H-pyrazole-3-carboxylique, sous forme d'une huile incolore dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre de masse (ES) : $m/z = 256$ (MH⁺)

Etape 2 : On procède de façon similaire à l'étape 2 de l'exemple E80, à partir de 100 mg du produit de l'étape 1 de l'exemple présent et 174 mg de 1-(3,5-diméthoxyphényl)pipérazine pendant 4 heures à 60°C, pour obtenir, après

- purification par flash-chromatographie sur colonne de silice (30-60 μ M), en éluant par un mélange de dichlorométhane et acétate d'éthyle (80/20 en volumes), 106 mg de (5-cyanométhyl-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-[4-(3,5-diméthoxy-phényl)-pipérazin-1-yl]-méthanone, sous forme d'une huile incolore dont les caractéristiques sont les suivantes :

Analyse LC/MS : tr = 3,64 ; m/z = 432 (MH⁺)

Exemple E136

Chlorhydrate de [4-(3-difluorométhoxy-phényl)-pipérazin-1-yl]-(5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-méthanone

- 10 **Etape 1** : tertiobutylate de l'acide 4-(3-Difluorométhoxy-phényl)-pipérazine-1-carboxylique

- Dans un tricol de 50ml inerté à l'argon, on place un mélange de 1-boc pipérazine commerciale (500.1 mg, 2.685 mmol) et de 3-difluorométhoxy-bromobenzène commercial (598.8 mg, 2.685 mmol) dans le toluène (20 ml)
- 15 puis on ajoute le ligand (R)-(+)-2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphtyl (56.850 mg, 91.2 μ mol) et l'acétate de Palladium(ii) (20.4 mg, 91.2 μ mol). Le mélange réactionnel est agité et porté au reflux pendant 16 heures. Après retour à 20°C, le mélange réactionnel est dilué à l'eau (20 ml) puis extrait à l'acétate d'éthyle (2x30 ml). Les extraits organiques sont réunis, séchés sur
- 20 sulfate de magnésium, filtrés et évaporés sous pression réduite. Le composé obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (Cartouche AIT, Ref. FC-25 Si-BP-SUP, 20-40 μ m, éluant dichlorométhane, débit de 20 ml/min). Les fractions contenant le composé attendu sont réunies puis évaporées sous pression réduite. On isole, le tertiobutylate de l'acide 4-(3-
- 25 Difluorométhoxy-phényl)-pipérazine-1-carboxylique attendu, (253 mg) dont les caractéristiques sont les suivantes.

Analyse LC/MS : tr = 4.18 min, M+H⁺ 329.31

Etape 2 : Chlorhydrate du 1-(3-Difluorométhoxy-phenyl)-pipérazine

Dans un ballon de 10 ml, on place une solution de le tertibutylate de l'acide 4-(3-Difluorométhoxy-phényl)-pipérazine-1-carboxylique, (253 mg, 3.8 mmol) dans un mélange de dioxanne (1016 μ l) et d'acide chlorhydrique (963 μ l). Le mélange réactionnel est agité à 20°C pendant 48 heures. Le solide formé est
 5 filtré, lavé (éther di-isopropylique, 10 ml) et séché sous pression réduite. On isole, identifie et caractérise le chlorhydrate de 1-(3-Difluoromethoxy-phenyl)-pipérazine, (189 mg) utilisé tel que dans l'étape suivante.

Etape 3: Chlorhydrate de [4-(3-Difluorométhoxy-phényl)-pipérazin-1-yl]-(5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-méthanone.

10 Dans un tricol de 50 ml, inerté à l'argon, on place une solution de l'acide 5-Méthyl-2-phényl-2H-pyrazole-3-carboxylique, qui peut être obtenu selon *J. Het. Chem.*, **30**, 307 (1993), (144.4 mg, 714 μ mol) dans le dichlorométhane (11 ml) puis on ajoute successivement le chlorhydrate de 1-(3-Difluorométhoxy-phényl)-pipérazine, (189 mg, 714 μ mol), le 1-hydroxy-
 15 benzotriazole (106.1 mg, 785 μ mol), le chlorhydrate de 1-(3-diméthyl aminopropyl)-3-éthylcarbodiimide (150.6 mg, 785 μ mol) puis la triéthylamine (331 μ l). Le mélange réactionnel est agité à 20°C pendant 48 heures puis dilué avec du dichlorométhane (20 ml) et de l'eau (20 ml), décanté et extrait (30 ml de dichlorométhane). Les extraits organiques sont réunis, séchés sur
 20 sulfate de magnésium, filtrés et évaporés sous pression réduite. Le composé obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (Cartouche AIT, Ref. FC 25-Si-HP, 15-35 μ m, éluant cyclohexane/acétate d'éthyle, 80/20 à 60/40 en 60 minutes, débit de 7 ml/min). Les fractions contenant le composé attendu sont réunies puis évaporées sous pression réduite. Le résidu
 25 d'évaporation est repris dans un mélange d'éther éthylique (12 ml) et d'acide chlorhydrique/éther éthylique 2N (500 μ l), puis trituré jusqu'à obtention d'un solide que l'on filtre, lave (5 ml) et sèche sous pression réduite. On isole, le chlorhydrate de [4-(3-Difluorométhoxy-phényl)-pipérazin-1-yl]-(5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-méthanone, (199 mg) dont les caractéristiques sont
 30 les suivantes :

Point de fusion 127°C (Koffler).

Exempl E137

Ester de *tert*-butyle de la N-{{3-{{[4-(3,5-diméthoxy-phényl)-pipérazin-1-yl]-carbonyl}}-2-phényl-2H-pyrazin-5-yl}glycine

On procède de façon similaire à l'exemple E98 à partir de 100 mg du produit de l'exemple E82 et 145 μ L d'ester terbutylique de la glycine, par réaction sous micro-ondes pendant 5 minutes à 100°C. On rajoute 21 mg de tris(dibenzylidèneacétone)-dipalladium(0), 145 μ L d'ester terbutylique de la glycine, 0,20 mL de DME, puis on soumet de nouveau au champ micro-ondes pendant 5 minutes à 120°C puis 5 minutes à 140°C, pour obtenir, après purification par HPLC/MS préparative (H₂O pH=9 / CH₃CN), 2,2 mg d'ester de *tert*-butyle de la N-{{3-[[4-(3,5-diméthoxy-phényl)-pipérazin-1-yl]-carbonyl]-2-phényl-2H-pyrazin-5-yl}glycine, sous forme d'une poudre blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :

Analyse LC/MS : tr = 4,23 ; m/z = 476 (MH⁺)

Exemple E138

[4-(3,5-diméthoxy-phényl)-pipérazin-1-yl]-[5-(pipéridin-1-yl)-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl]-méthanone

On procède de façon similaire à l'exemple E98 à partir de 100 mg du produit de l'exemple E82 et 105 μ L de pipéridine, par réaction sous micro-ondes pendant 5 minutes à 90°C, pour obtenir, après purification par HPLC/MS préparative (H₂O pH=9/CH₃CN), 12 mg de [4-(3,5-diméthoxy-phényl)-pipérazin-1-yl]-[5-(pipéridin-1-yl)-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl]-méthanone, sous forme d'une poudre blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :

Analyse LC/MS : tr = 4,57 ; m/z = 522 (MH⁺)

Exemple E139

[4-(3,5-diméthoxy-phényl)-pipérazin-1-yl]-(4,5-difluoro-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-méthanone

A une solution de 100 mg d'ester de (5-bromo-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-[4-(3,5-diméthoxy-phényl)-pipérazin-1-yl]-méthanone (exemple E82) dans 2 mL de THF, refroidie à -78°C, est ajouté 0,30 mL d'une solution 1,7N de *tert*-butyllithium dans le THF. Le milieu réactionnel est agité pendant 30 minutes à -78°C puis traité par une solution de 87 mg de N-fluorobenzènesulfonimide dans 1 mL de THF. Le milieu réactionnel est agité pendant 1,5 heures à -78°C puis 16 heures à température ambiante, versé sur 50 mL de solution aqueuse saturée de dihydrogénophosphate de sodium et extrait à l'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et concentrée sous pression réduite. Après purification par flash-chromatographie sur colonne de silice (30-60 μ M), en éluant par un

On isole l'ester terbutylique de l'acide 4-(5-Benzyloxy-pyridin-3-yl)-pipérazine-1-carboxylique, 280.1 mg, dont les caractéristiques sont les suivantes :

Analyse LC/MS : tr = 3.04 min. ; m/z=370.34, (M+H⁺)

Etape 3 : chlorhydrate de 1-(5-benzyloxy-pyridin-3-yl)-piperazine

- 5 Dans un ballon de 50 ml, on place une solution de l'ester terbutylique de l'acide 4-(5-benzyloxy-pyridin-3-yl)-pipérazine-1-carboxylique (280.1 mg, 0.758 μ mol) dans le dioxane (1 ml) puis on agite à 22°C tout en ajoutant l'acide chlorhydrique (948 μ l). Le mélange réactionnel est agité à 22°C pendant 16 heures. Le solide jaune formé est filtré, rincé avec de l'éther
- 10 di-isopropylique (15 ml) puis séché sous pression réduite. On isole le chlorhydrate de 1-(5-benzyloxy-pyridin-3-yl)-pipérazine, 280 mg, 98 %) que l'on utilise tel que dans l'étape suivante.

Etape 4 : [4-(5-Benzyloxy-pyridin-3-yl)-piperazin-1-yl]-(5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-méthanone

- 15 Dans un tricol de 50 ml, inerté à l'argon, on place une solution de l'acide 5-Méthyl-2-phényl-2H-pyrazole-3-carboxylique, qui peut être obtenu selon *J. Het. Chem.*, **30**, 307 (1993), (150 mg, 742 μ mol) dans le dichlorométhane (11 ml) puis on ajoute successivement le chlorhydrate de 1-(5-Benzyloxy-pyridin-3-yl)-pipérazine (226.9 mg, 742 μ mol), l'1-hydroxybenzotriazole
- 20 (110.3 mg, 816 μ mol), le chlorhydrate de 1-(3-diméthyl aminopropyl)-3-éthylcarbodiimide (156.5 mg, 742 μ mol) puis la triéthylamine (344 μ l). Le mélange réactionnel est agité à 20°C pendant 16 heures puis dilué avec du dichlorométhane (20 ml) et de l'eau (10 ml), décanté et extrait (30 ml de dichlorométhane). Les extraits organiques sont réunis, séchés sur sulfate de
- 25 magnésium, filtrés et évaporés sous pression réduite. Le composé obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (Cartouche AIT, Ref. FC 25-Si-HP, 15-35 μ m, éluant dichlorométhane 100 % à dichlorométhane/méthanol 90/10 en 60 minutes, débit de 7 ml/min). Les fractions contenant le composé attendu sont réunies puis évaporées sous pression réduite, on isole le [4-(5-
- 30 benzyloxy-pyridin-3-yl)-pipérazin-1-yl]-(5-méthyl-2-phényl-2h-pyrazol-3-yl)-méthanone (268 mg) dont les caractéristiques sont les suivantes :

Analyse LC/MS : tr = 2.90 min ; m/z=454.24 (M+H⁺)

Etape 4 : [4-(5-Hydroxy-pyridin-3-yl)-pipérazin-1-yl]-(5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-méthanone

mélange de toluène et acétate d'éthyle (90/10 en volumes), on obtient 15 mg de [4-(3,5-diméthoxy-phényl)-pipérazin-1-yl]-(4,5-difluoro-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-méthanone sous forme d'une huile jaune dont les caractéristiques sont les suivantes :

5 Analyse LC/MS : tr = 4,26 ; m/z = 429 (MH⁺)

Exemple E140

[4-(5-hydroxy-pyridin-3-yl)-pipérazin-1-yl]-(5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-méthanone

Etape 1 : 3-Benzyloxy-5-bromo-pyridine

- 10 Dans un tricol de 50 ml, inerté à l'argon, on place une solution de 5-bromo-pyridine-3-ol (1g, 5.74 mmol) dans le diméthylformamide (15 ml) puis, à 20°C, on ajoute le carbonate de potassium (794.3 mg, 5.74 mmol) et le bromure de benzyle (687 µl, 5.74 mmol). Le mélange réactionnel est agité à 20°C pendant 16 heures puis dilué à l'acétate d'éthyle (150 ml) et l'eau (150 ml) ;
- 15 Après décantation, on extrait avec 2 portions d'acétate d'éthyle (50ml). Les extraits organiques sont réunis, séchés sur sulfate de magnésium, filtrés et évaporés sous pression réduite. Le composé obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (Cartouche FC-50-Si-BP-Sup, 20-40 µm, éluant dichlorométhane, débit de 20 ml/min). Les fractions contenant le
- 20 composé attendu sont réunies puis évaporées sous pression réduite, fournissant le 3-benzyloxy-5-bromo-pyridine, 350 mg, dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre de masse : (IE) m/z=263 M⁺; m/z=91 C₇H₇⁺ pic de base

Etape 2 : 4-(5-benzyloxy-pyridin-3-yl)-pipérazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester

- 25 Dans un tricol de 50 ml inerté à l'argon, on place un mélange de 1-boc pipérazine (246.8 mg, 1.325 mmol) et de 3-Benzyloxy-5-bromo-pyridine (350 mg, 1.325 mmol) dans le toluène (10 ml) puis on ajoute le ligand (R)-(+)-2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl (28.05 mg, 45.05 µmol) et
- 30 l'acétate de Palladium(ii) (10.10 mg, 45.05 µmol). Le mélange réactionnel est agité et porté au reflux pendant 16 heures. Après retour à 20°C, le mélange réactionnel est dilué à l'eau (30 ml) puis extrait à l'acétate d'éthyle (2x30 ml). Les extraits organiques sont réunis, séchés sur sulfate de magnésium, filtrés et évaporés sous pression réduite. Le composé cristallisé obtenu est repris
- 35 dans l'éther éthylique (20 ml) puis trituré, filtré et séché sous pression réduite.

Dans un ballon de 50 ml, on place une solution de le [4-(5-Benzyloxy-pyridin-3-yl)-piperazin-1-yl]-(5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-méthanone (268 mg ; 591 μ mol) dans l'éthanol (22.5 ml) puis on ajoute le formiate d'ammonium (231.1 mg, 3.664 mmol) et le palladium sur charbon (94.3 mg, 88.6 μ mol) et on porte le mélange réactionnel à 80°C pendant 3,5 heures. Après retour à 20°C, on élimine le catalyseur par filtration sur célite puis on évapore le filtrat sous pression réduite. Le composé obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (Cartouche 26 mm diamètre, 135 mm hauteur, 20g de silice 15-40 μ m, éluant de dichlorométhane 100 % à dichlorométhane/méthanol 80/20 en 60 minutes, débit de 10 ml/min). Les fractions contenant le composé attendu sont réunies puis évaporées sous pression réduite, fournissant un composé que l'on purifie à nouveau par chromatographie sur gel de silice (Cartouche 26 mm diamètre, 135 mm hauteur, 20 g de silice 15-40 μ m, éluant de acétate d'éthyle 100 % à acétate d'éthyle / méthanol 80/20 en 60 minutes, débit de 10 ml/min). Les fractions contenant le composé attendu sont réunies puis évaporées sous pression réduite, fournissant le [4-(5-Hydroxy-pyridin-3-yl)-piperazin-1-yl]-(5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-méthanone (154 mg) dont les caractéristiques sont les suivantes :

Point de fusion : 128°C (Koffler).

Parmi les produits obtenus, des produits particulièrement préférés sont :

- [4-(3-Chloro-phényl)-pipérazin-1-yl]-(5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-méthanone (Exemple 1)
- [4-(3,4-Diméthyl-phényl)-piperazin-1-yl]-(5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-méthanone (Exemple 2)
- [4-(3,5-Dichloro-phényl)-piperazin-1-yl]-(5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-méthanone (Exemple E2)
- [4-(Quinoléin-4-yl)-piperazin-1-yl]-(5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-méthanone (Exemple E17)
- [4-(3-Chloro-phényl)-pipérazin-1-yl]-(5-hydroxyméthyl-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-méthanone (Exemple E60)
- [4-(3,4-Méthylènedioxy -phényl)-piperazin-1-yl]-(5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-méthanone (Exemple E30)
- [4-(3,5-Diméthoxy-phényl)-piperazin-1-yl]-(5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-méthanone (Exemple E20)

- [4-(3,5-Diméthyl-phényl)-piperazin-1-yl]-(5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-méthanone (Exemple E63)
- [4-(3-Difluorométhoxy-phényl)-piperazin-1-yl]-(5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-méthanone (Exemple E74)
- 5 - [4-(3-Chloro-phényl)-piperazin-1-yl]-[5-(2-méthyl-imidazol-1-yl-méthyl)-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl]-méthanone (Exemple E75)
- [4-(3,5-Diméthoxy-phényl)-piperazin-1-yl]-[5-(1H-pyrrol-2-yl)-méthyl-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl]-méthanone (Exemple E91)
- [4-(3,5-Diméthoxy-phényl)-piperazin-1-yl]-[5-(pyrrolidin-1-yl)-méthyl-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl]-méthanone (Exemple E93)
- 10 - [4-(3-Carboxamido-phényl)-piperazin-1-yl]-(5-trifluorométhyl-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-méthanone (Exemple E119)
- [5-(Azétidin-1-yl)-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(3,5-diméthoxy-phényl)-piperazin-1-yl]-méthanone (Exemple E129)
- 15 - [4-(3-Carboxamido-phényl)-piperazin-1-yl]-(2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-méthanone (Exemple E133)
- [4-(3-Carboxamido-phényl)-piperazin-1-yl]-(5-hydroxyméthyl-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-méthanone (Exemple E134)
- [4-(3-Carboxamido-phényl)-piperazin-1-yl]-(5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-méthanone (Exemple E23)
- 20 - [4-(3,5-Diméthoxy-phényl)-piperazin-1-yl]-(5-hydroxyméthyl-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-méthanone (Exemple E73)
- (5-Amino-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-[4-(3,5-diméthoxy-phényl)-piperazin-1-yl]-méthanone (Exemple E99).
- 25 Parmi les produits particulièrement préférés, les produits suivants sont préférés:
- [4-(3-Carboxamido-phényl)-piperazin-1-yl]-(5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-méthanone (Exemple E23)
- [4-(3,5-Diméthoxy-phényl)-piperazin-1-yl]-(5-hydroxyméthyl-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-méthanone (Exemple E73)
- 30 - (5-Amino-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-[4-(3,5-diméthoxy-phényl)-piperazin-1-yl]-méthanone (Exemple E99).

Un produit conforme à l'invention pourra être utilisé pour la fabrication d'un médicament utile pour traiter un état pathologique, en particulier un cancer.

La présente invention concerne aussi les compositions thérapeutiques contenant un composé selon l'invention, en association avec un excipient pharmaceutiquement acceptable selon le mode d'administration choisi. La composition pharmaceutique peut se présenter sous forme solide, liquide ou
5 de liposomes.

Parmi les compositions solides on peut citer les poudres, les gélules, les comprimés. Parmi les formes orales on peut aussi inclure les formes solides protégées vis-à-vis du milieu acide de l'estomac. Les supports utilisés pour les formes solides sont constitués notamment de supports minéraux comme
10 les phosphates, les carbonates ou de supports organiques comme le lactose, les celluloses, l'amidon ou les polymères. Les formes liquides sont constituées de solutions de suspensions ou de dispersions. Elles contiennent comme support dispersif soit l'eau, soit un solvant organique (éthanol, NMP ou autres) ou de mélanges d'agents tensioactifs et de solvants ou d'agents
15 complexants et de solvants.

Les formes liquides seront de préférence injectables et, de ce fait, auront une formulation acceptable pour une telle utilisation.

Des voies d'administration par injection acceptables incluent les voies intraveineuse, intra-péritonéale, intramusculaire, et sous cutanée, la voie
20 intraveineuse étant préférée.

La dose administrée des composés de l'invention sera adaptée par le praticien en fonction de la voie d'administration du patient et de l'état de ce dernier.

Les composés de la présente invention peuvent être administrés seuls ou en
25 mélange avec d'autres anticancéreux. Parmi les associations possibles on peut citer :

- les agents alkylants et notamment le cyclophosphamide, le melphalan, l'ifosfamide, le chlorambucil, le busulfan, le thiotepa, la prednimustine, la carmustine, la lomustine, la semustine, la
30 steptozotocine, la decarbazine, la témozolomide, la procarbazine et l'hexaméthylmélamine
- les dérivés du platine comme notamment le cisplatine, le carboplatine ou l'oxaliplatine

- les agents antibiotiques comme notamment la bléomycine, la mitomycine, la dactinomycine
- les agents antimicrotubules comme notamment la vinblastine, la vincristine, la vindésine, la vinorelbine, les taxoides (paclitaxel et docétaxel)
- les anthracyclines comme notamment la doxorubicine, la daunorubicine, l'idarubicine, l'épirubicine, la mitoxantrone, la losoxantrone
- les topoisomérases des groupes I et II telles que l'étoposide, le teniposide, l'amsacrine, l'irinotecan, le topotecan et le tomudex
- les fluoropyrimidines telles que le 5-fluorouracile, l'UFT, la floxuridine
- les analogues de cytidine telles que la 5-azacytidine, la cytarabine, la gemcitabine, la 6-mercaptomurine, la 6-thioguanine
- les analogues d'adénosine telles que la pentostatine, la cytarabine ou le phosphate de fludarabine
- le méthotrexate et l'acide folinique
- les enzymes et composés divers tels que la L-asparaginase, l'hydroxyurée, l'acide trans-rétinoïque, la suramine, la dexrazoxane, l'amifostine, l'herceptin ainsi que les hormones oestrogéniques, androgéniques
- les agents antivasculaires tels que les dérivés de la combretastatine ou de la colchicine et leurs prodrogues.

Il est également possible d'associer aux composés de la présente invention un traitement par des radiations. Ces traitements peuvent être administrés simultanément, séparément, séquentiellement. Le traitement sera adapté par le praticien en fonction du malade à traiter.

- 30 Un produit conforme à l'invention pourra être utile pour inhiber la polymérisation de la tubuline in vitro.

Evaluation de l'inhibition de polymérisation de tubuline

La tubuline est purifiée à partir de cerveaux de porc selon des méthodes publiées (Shelanski et al., 1973, Proc. Natl. Acad. Sci.USA, **70**, 765-768. Weingarten et al., 1975, Proc. Natl. Acad. Sci.USA, **72**, 1858-1862).

- 5 Brièvement, les cerveaux sont broyés et centrifugés dans un tampon d'extraction. La tubuline, contenue dans le surnageant de l'extrait subit deux cycles successifs de polymérisation à 37°C et dépolymérisation à 4°C, avant d'être séparée des MAPs (Microtubule Associated Proteins) par chromatographie sur colonne de phosphocellulose P11 (Whatman). La
- 10 tubuline, ainsi isolée est pure à plus de 95 %. Elle est conservée dans un tampon nommé RB/2 30 % glycérol, dont la composition est MES-NaOH [acide 2-(N-morpholino)-éthanesulfonique] 50 mM, pH6.8 ; MgCl₂ 0.25 mM ; EGTA 0.5 mM ; glycérol 30 % (v/v), GTP (guanosine-5'-tri-phosphate) 0.2 mM.

- 15 La polymérisation de la tubuline en microtubules est suivie par turbidimétrie comme suit : la tubuline est ajustée à une concentration de 10 μ M (1 mg/ml) dans le tampon RB/2 30 % glycérol auquel on ajoute 1mM GTP et 6mM MgCl₂. La polymérisation est déclenchée par une augmentation de la température de 6°C à 37°C dans une cuve de 1 cm de trajet optique, placée
- 20 dans un spectrophotomètre UVIKON 931 (Kontron) équipé d'un porte cuve thermostaté. L'augmentation de la turbidité de la solution est suivie à 350 nm.

- Les produits sont mis en solution à 10 mM dans le DMSO et ajoutés à des concentrations variables (0.5 à 10 μ M) à la solution de tubuline avant polymérisation. La CI₅₀ est définie comme la concentration de produit qui
- 25 inhibe de 50 % la vitesse de polymérisation. On considère comme très actif un produit dont la CI₅₀ est inférieure ou égale à 25 μ M.

Un produit conforme à l'invention pourra être utile pour inhiber la prolifération de cellules tumorales in vitro.

- 30 Test permettant de déterminer l'inhibition de prolifération de la lignée tumorale humaine de colon HCT116

On évalue la prolifération des cellules HCT116 en mesurant l'incorporation de [¹⁴C]-thymidine de la façon suivante. Les cellules HCT116 (issues de l'ATCC)

sont cultivées dans un milieu DMEM (Gibco) qui contient 10 % de sérum de veau foetal et des antibiotiques (pénicilline 1 %, streptomycine 1 %). Pour effectuer le test de prolifération, on ensemence les cellules dans des microplaques cytostar 96 puits (Amersham), à raison de 5000 cellules par puits. On ajoute ensuite la [¹⁴C]-thymidine (0.1 μ Ci/puits) et les produits à évaluer. On utilise des concentrations variables de produits jusqu'à 10 μ M ; le DMSO (solvant utilisé pour solubiliser les produits) ne doit pas excéder 0.5 % dans le milieu. 48 heures après incubation à 37°C, on mesure la radioactivité incorporée dans les cellules par comptage de la plaque dans un compteur TRI-LUX (Wallac). La CI_{50} est définie comme la concentration de produit qui diminue de 50 % la radioactivité par rapport à un contrôle non traité. On considère qu'un produit dont la CI_{50} est inférieure à 3 μ M est cytotoxique

Test permettant de déterminer l'inhibition de la vascularisation

Un test de détermination du détachement des cellules endothéliales a été établi afin de sélectionner les produits sur la base de leur activité «in vitro». Ce test de détermination du détachement des cellules endothéliales est caractérisé en ce que les cellules endothéliales, ensemencées dans des plaques dont le fond est recouvert d'un agent liant choisi de préférence parmi la gélatine, la fibronectine ou la vitronectine, après culture, sont additionnées par un milieu contenant le composé à tester, puis les cellules sont marquées avec une substance fluorescente, les cellules qui se sont détachées sont éliminées par lavage et la fluorescence des cellules restantes est comptée au fluorimètre.

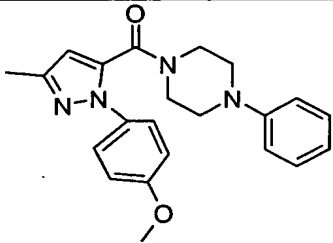
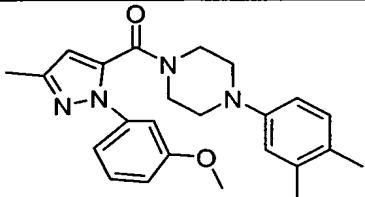
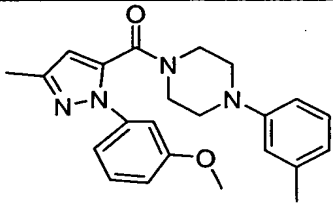
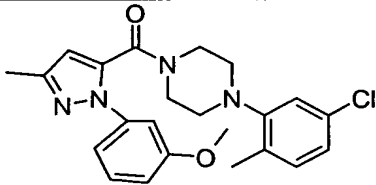
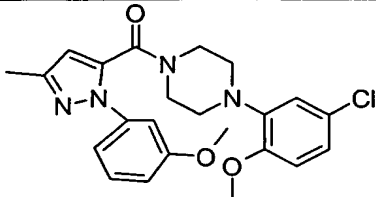
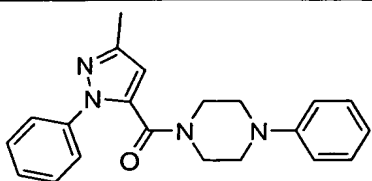
Ce test consiste à mesurer le détachement des cellules endothéliales cultivées sur des substrats à base d'un agent liant choisi de préférence parmi la fibronectine, la vitronectine ou la gélatine. De préférence un jour après l'ensemencement des cellules en plaques contenant par exemple 96 puits, le milieu de culture est remplacé par un milieu contenant le composé à tester en absence de sérum. On prépare six fois la même préparation à trois concentrations différentes (0.1, 0.3 et 0.6 μ M) et six fois le contrôle sans adjonction de produit antivasculaire. Après deux heures de traitement avec la substance à tester, les cellules sont marquées avec la calcéïne-AM (1.6 μ g/ml) dans du milieu de culture supplémenté avec 0.1 % de BSA. Les cellules qui se sont détachées sont éliminées par lavage avec le milieu de

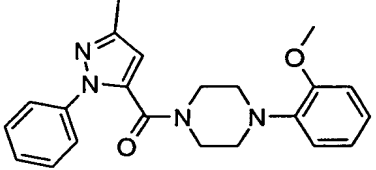
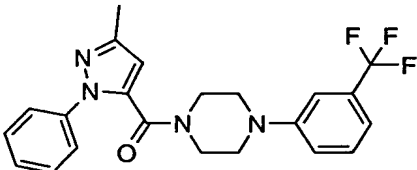
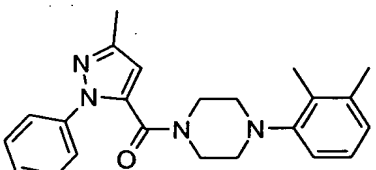
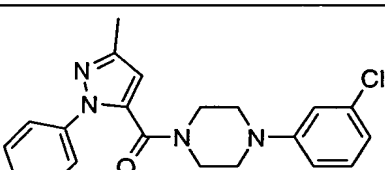
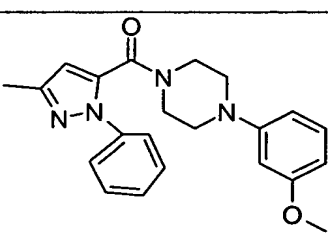
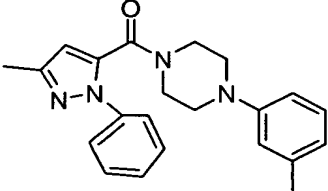
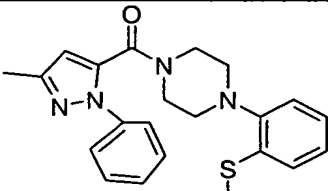
culture contenant 0.1 % de sérum albumine bovine ; on ajoute 100 μ l de milieu à chaque puits. La fluorescence des cellules restantes est comptée au fluorimètre. Les données obtenues sont exprimées par rapport au témoin (cellules non traitées).

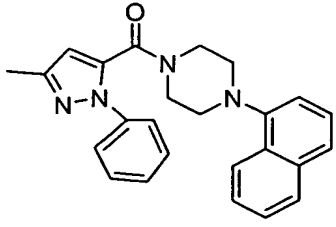
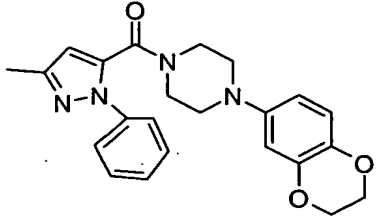
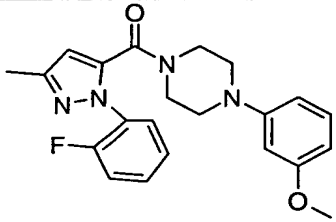
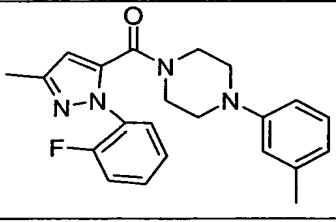
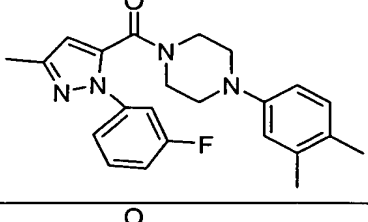
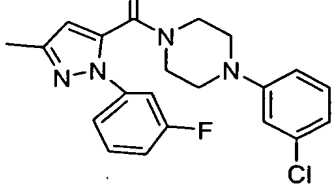
- 5 L'évaluation du détachement des cellules endothéliales *in vitro* est déterminée de la façon suivante. Les cellules HDMEC (Human Dermal Microvascular Endothelial Cells, Promocell, c-122102) sont cultivées dans un milieu ECGM-MV qui contient 5 % de sérum de veau fœtal, des facteurs de croissance (EGF 10 ng/ml, hydrocortisone 1 μ g/ml, 0.4 % supplément de
- 10 croissance avec héparine) et des antibiotiques (amphotéricine 50 ng/ml, gentamicine 50 μ g/ml). Pour le test de détachement, les HDMEC sontensemencées à 5,000 cellules dans des plaques 96 puits à fond clair (Costar) pré-coatées avec de la fibronectine (10 μ g/ml) ou de la vitronectine (1 μ g/ml) ou de la gélatine. Vingt quatre heures plus tard, le milieu de culture est
- 15 remplacé par du milieu ECGM-MV 0.1 % BSA contenant les produits indiqués. Les concentrations testées sont 0,1-0,3 et 1 μ M pour chaque produit. Après deux heures de traitement, les cellules sont marquées pendant une heure à la calcéïne (1.6 μ g/ml, Molecular Probes) dans du milieu ECGM-MV 0.1 % BSA. Les cellules détachées sont ensuite enlevées par lavage
- 20 avec du milieu ECGM-MV 0.1 % BSA; 100 μ l de milieu est ajouté à chaque puits. La fluorescence des cellules qui restent attachées au substratum du puits est comptée à l'aide d'un fluorimètre, Spectrafluor Plus (Tecan, excitation 485 nm, et émission 535 nm). Les données sont la moyenne de six échantillons différents et sont exprimées en pourcentage du contrôle (cellules
- 25 non traitées).

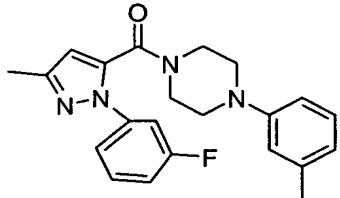
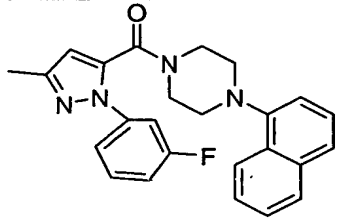
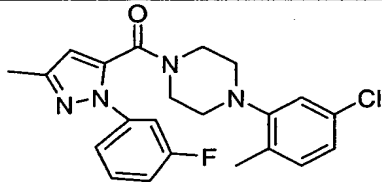
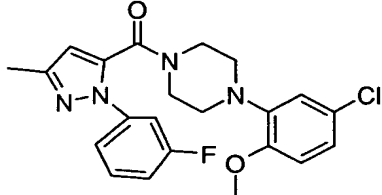
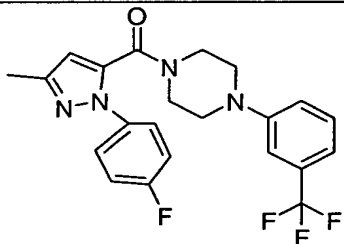
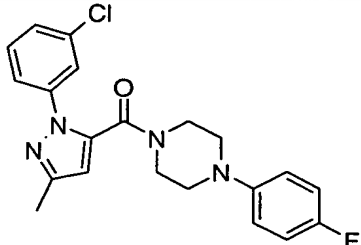
Un effet de détachement cellulaire supérieur ou égal à 15 % est considéré comme significatif.

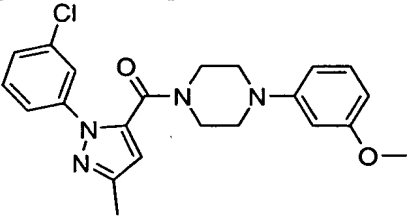
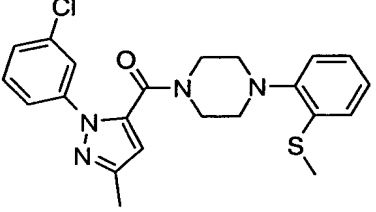
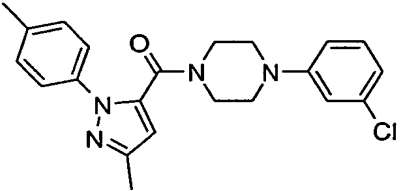
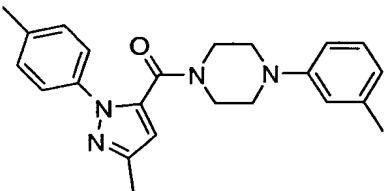
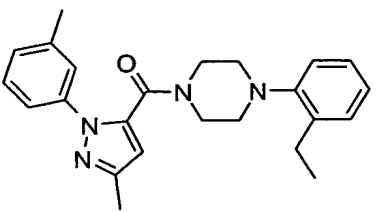
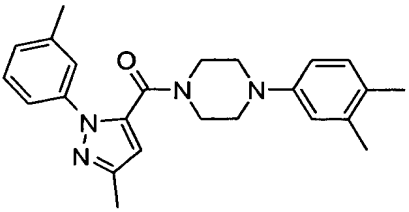
Résultats biologiques

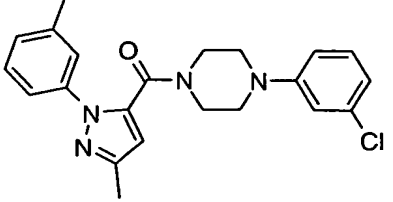
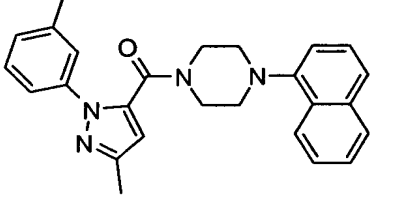
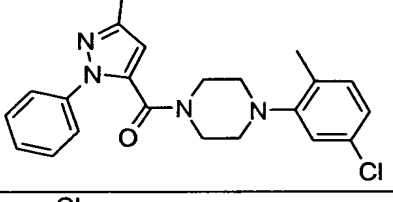
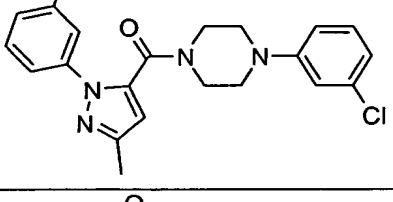
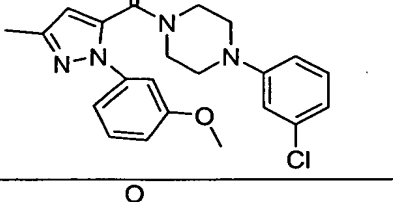
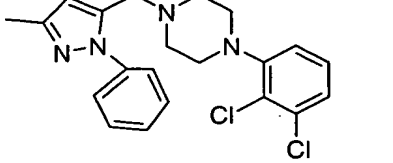
Ex. N°	Structure	Masse molaire	Inhibition de polymérisation de la tubuline CI 50 (μM)	Inhibition de prolifération de HCT116 CI 50 (μM)	Pourcentage de détachement de HDMEC à 1 μM
3/1		376,457	20		
3/2		404,511		0.312	
3/3		390,49	1.8	0.087	
3/4		424,93	1.8	0.389	
3/5		440,93	3	0.238	
3/6		346,44	4.5	0.177	

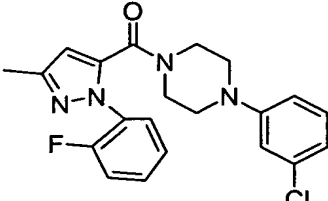
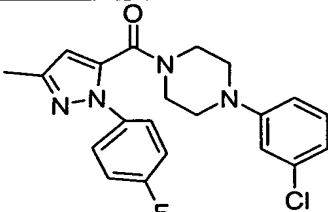
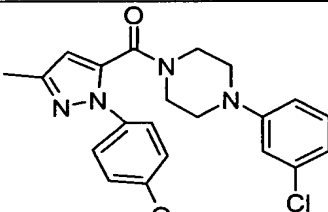
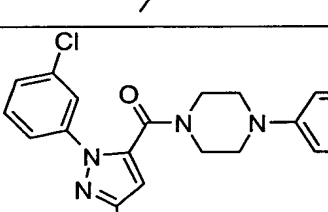
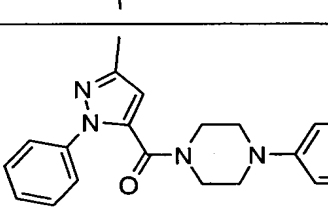
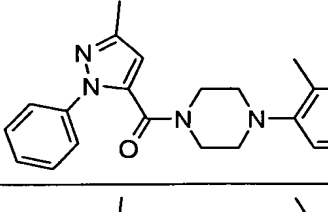
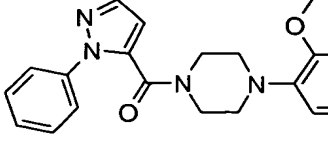
3/7		376,46	5.6	0.040	
3/8		414,43	6.5	0.841	
3/9		374,49	7	0.494	
1		380,87	0.6	0.002	22
3/10		376,46	2	0.025	
3/11		360,46	3	0.036	
3/12		392,53	3	0.145	

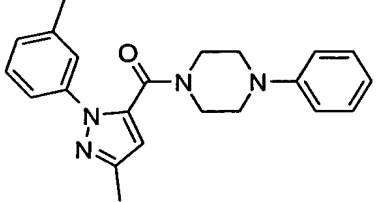
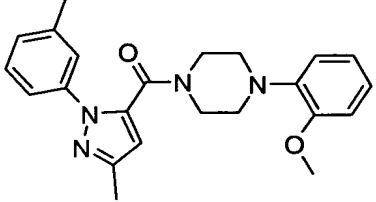
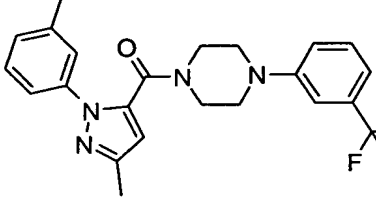
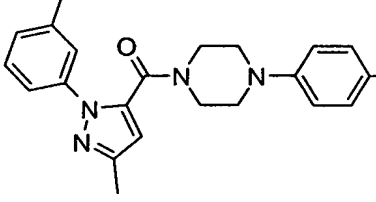
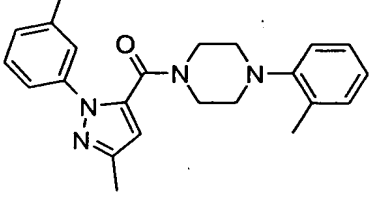
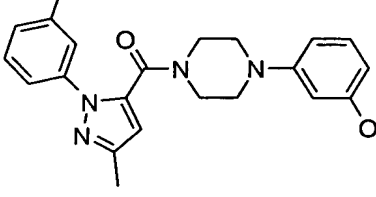
3/13		396,5	6	0.466	
3/14		404,47	15	0.352	
3/15		394,45	2	0.0040	
3/16		378,45	6	0.224	
3/17		392,48	3.5	0.159	
3/18		398,87	2	0.028	

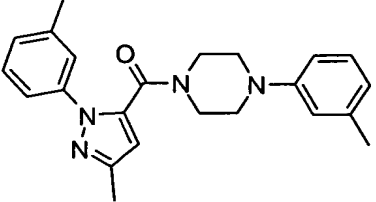
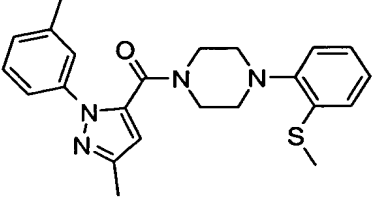
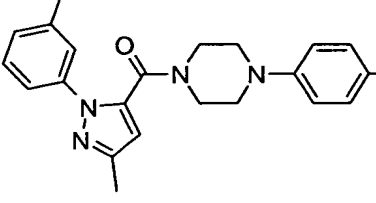
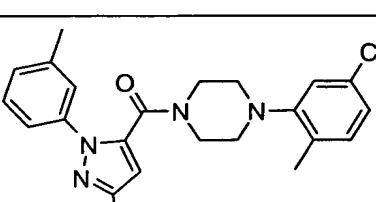
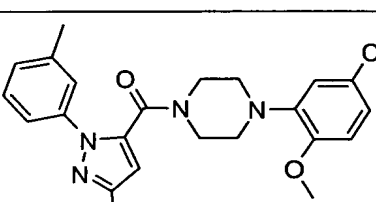
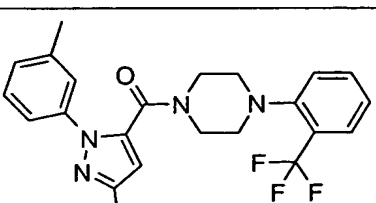
3/19		378,45	1.8	0.017	
3/20		414,49	3	1.846	
3/21		412,9	1.8	0.469	
3/22		428,9	1.5	0.046	
3/23		432,419	3	0.434	
3/24		398,87	5	0.239	

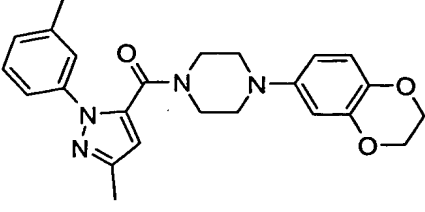
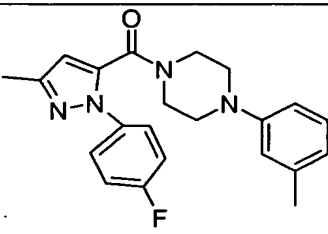
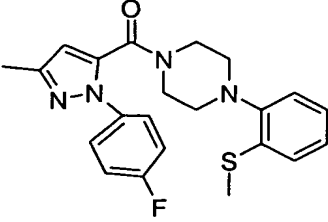
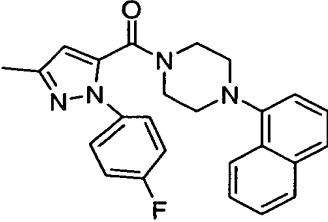
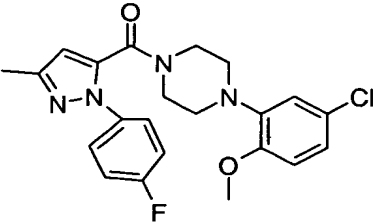
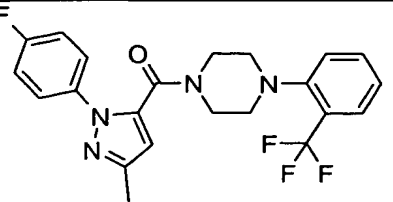
3/25		410,902	1.8	0.040	
3/26		426,969	1.5	0.090	
3/27		394,903	4.5	0.217	
3/28		374,485	7	0.269	
3/29		388,512	5	0.452	
3/30		388,512	2.9	0.729	

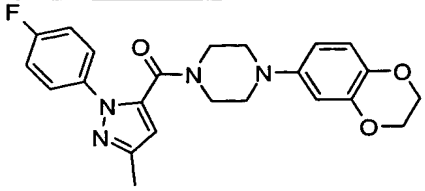
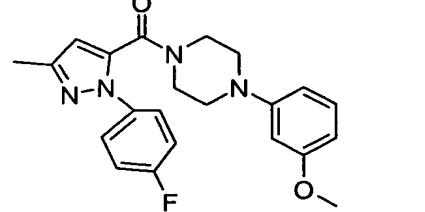
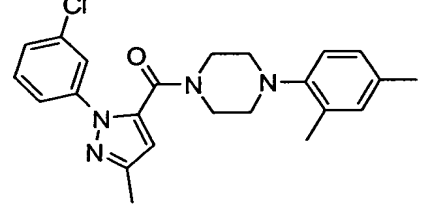
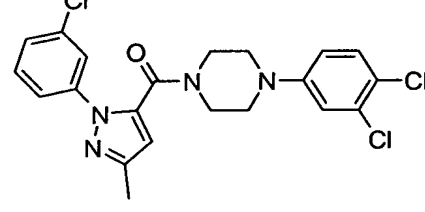
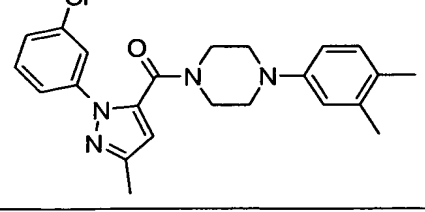
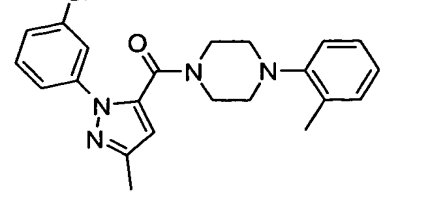
3/31		394,903	1.3	0.140	
3/32		410,518	3	0.556	
3/33		394,903	3	0.170	
3/34		415,322	2.5	0.526	
3/35		410,902	5	0.284	
3/36		415,322	1.8	0.119	

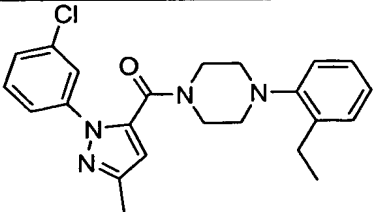
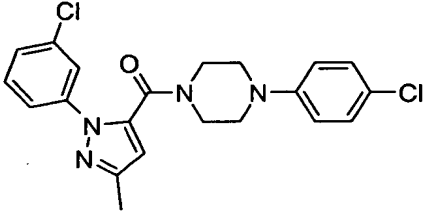
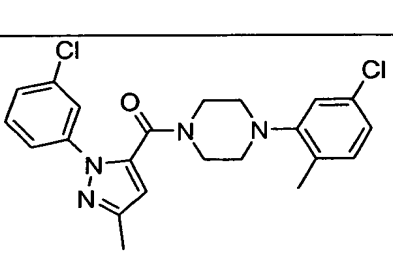
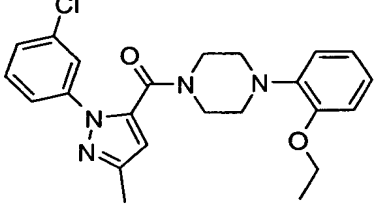
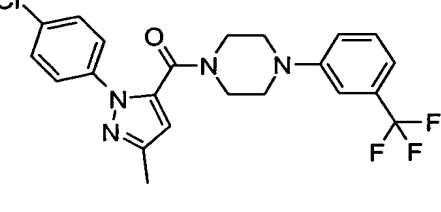
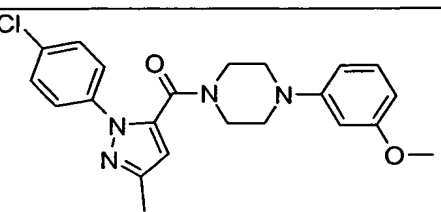
3/37		398,867	20	1.436	
3/38		398,867	6	0.338	
3/39		410,902	25	0.734	
3/40		380,876	3	0.775	
3/41		364,421	6.5	0.2940	
3/42		360,458	5	0.0850	
3/43		390,484	9	0.2290	

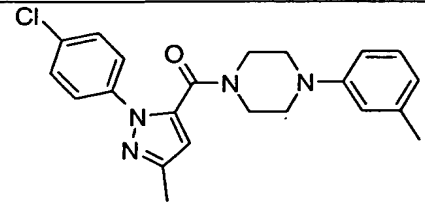
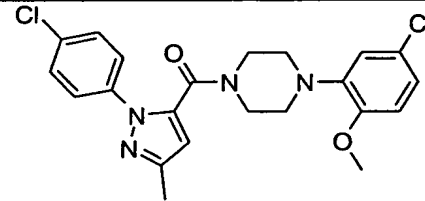
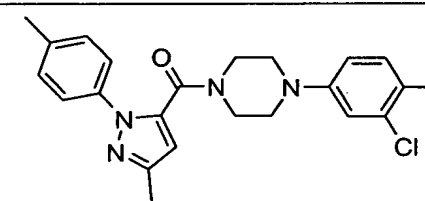
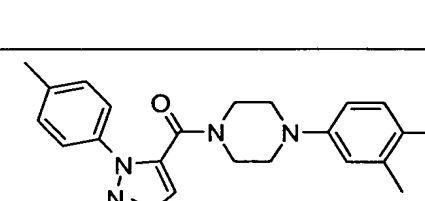
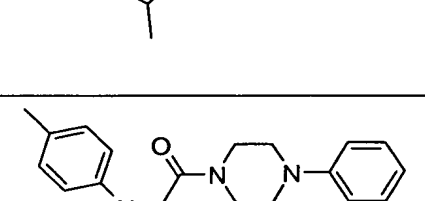
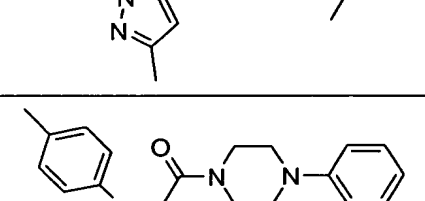
3/44		360,458	2	0.0470	
3/45		390,484	3	0.0730	
3/46		428,455	8	0.1970	
3/47		378,448	8	0.3120	
3/48		374,485	5	0.1180	
3/49		390,484	1	0.0079	

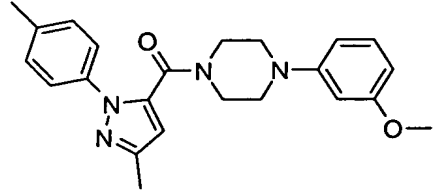
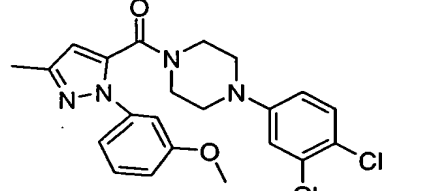
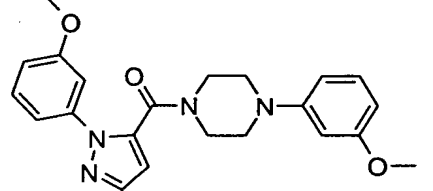
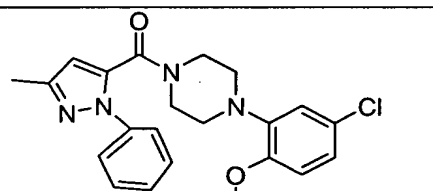
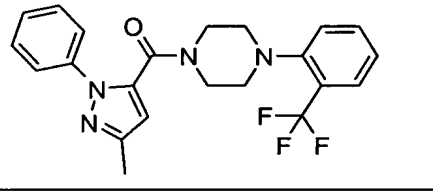
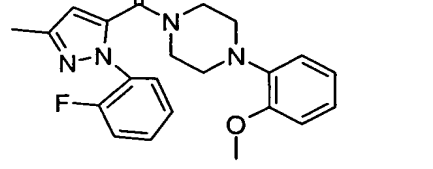
3/50		374,485	1.5	0.0061	
3/51		406,551	2	0.0370	
3/52		394,903	13	0.2560	
3/53		408,930	1.2	0.0520	
3/54		424,929	1	0.1170	
3/55		428,455	5.5	1.3500	

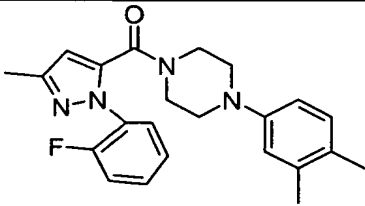
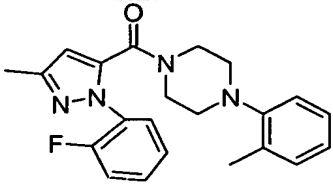
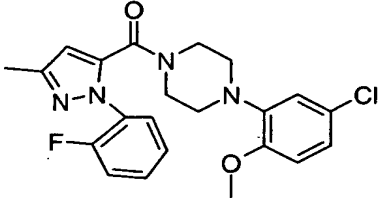
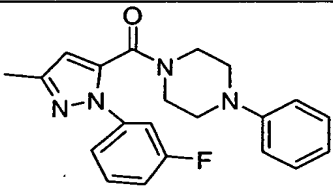
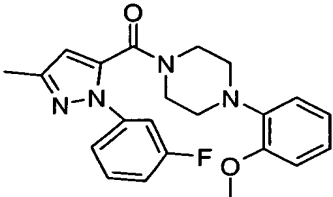
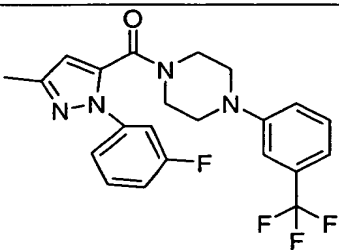
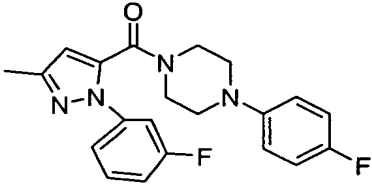
3/56		418,494	5	0.1390	
3/57		378,448	1.4	0.0150	
3/58		410,514	4.5	3.9370	
3/59		414,481	5.7	4.9750	
3/60		428,892	1.3	0.0086	
3/61		432,419	25		

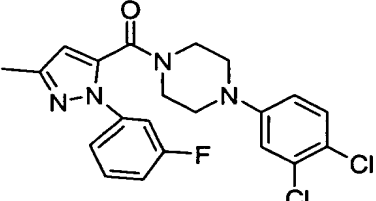
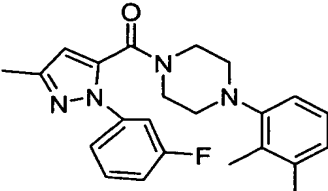
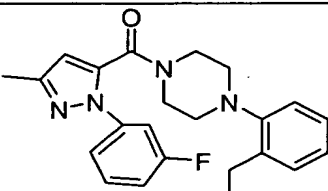
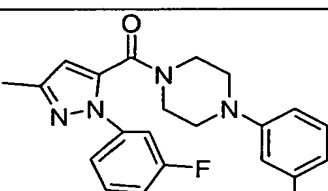
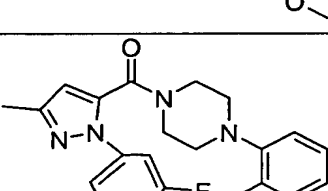
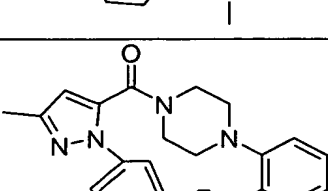
3/62		422,457	6	0.0710	
3/63		394,447	0.9	0.0190	
3/64		408,930	25		
3/65		449,767	1.3	0.0730	
3/66		408,930	2	0.0730	
3/67		394,903	2.7	0.1270	

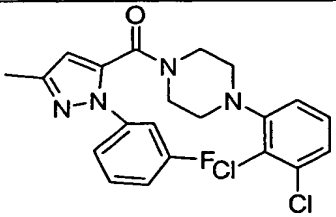
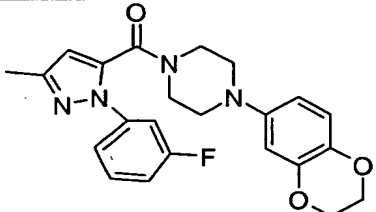
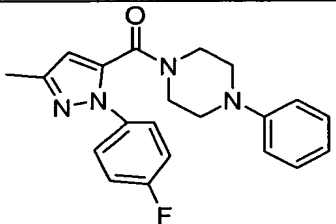
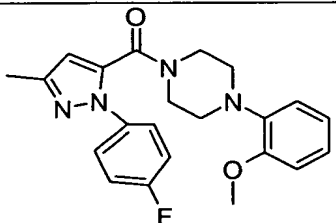
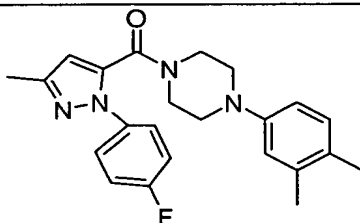
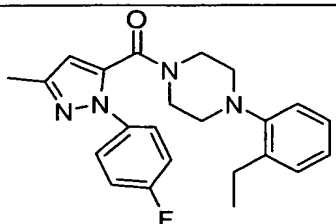
3/68		408,930	1.5	0.0360	
3/69		415,322	18	0.3470	
3/70		429,348	12.5		
3/71		424,929	2.5	0.2200	
3/72		448,874	7	0.1430	
3/73		410,902	2.5	0.1110	

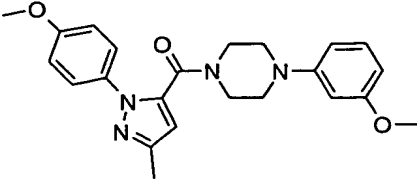
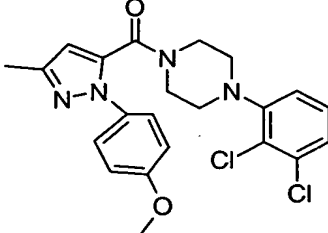
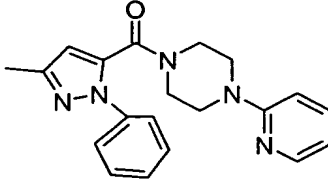
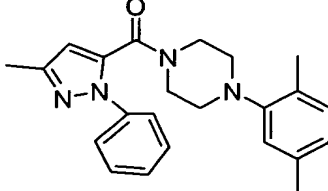
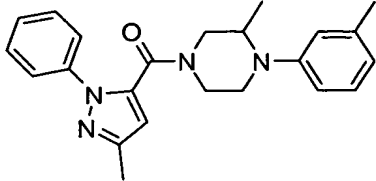
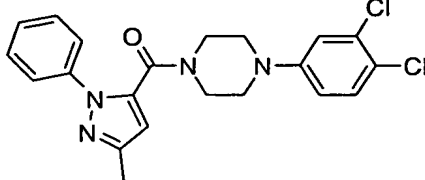
3/74		394,903	7.5	0.2980	
3/75		445,347	17	0.4680	
3/76		429,348	3	1.0810	
3/77		388,512	25		
3/78		374,485	25		
3/79		388,512	25		

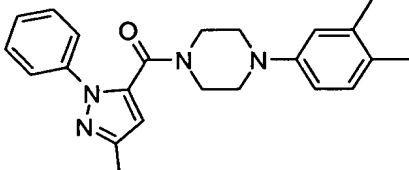
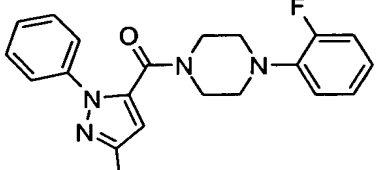
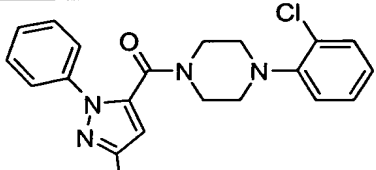
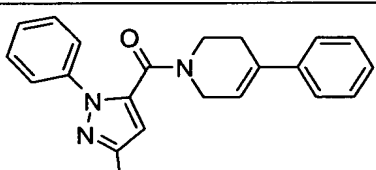
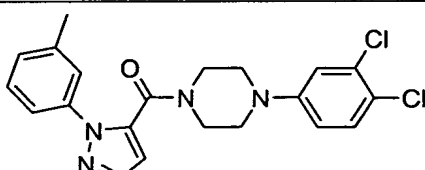
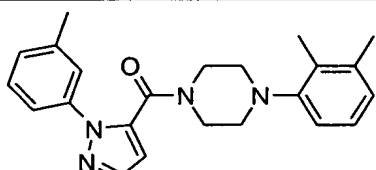
3/80		390,484	5	0.0780	
3/81		445,347	3.5	0.2950	
3/82		406,483	1.2	0.0083	
3/83		410,902	1.5	0.0066	
3/84		414,428	5.5	0.1760	
3/85		394,447	3	0.1890	

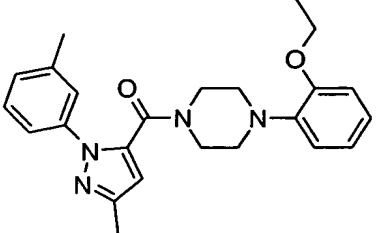
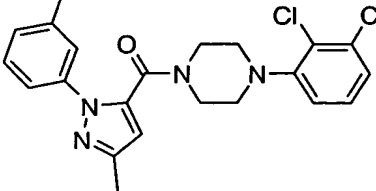
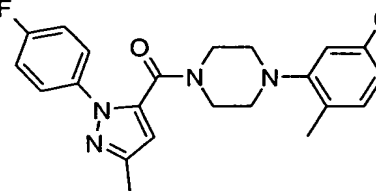
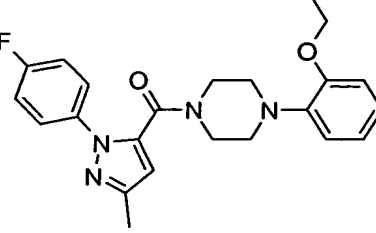
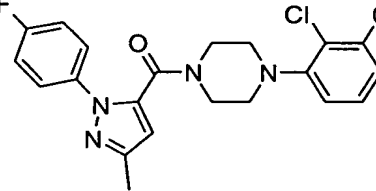
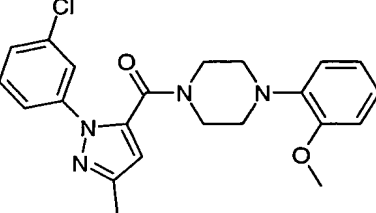
3/86		392,475	12.5	0.385	
3/87		378,448	15	0.2380	
3/88		428,892	6	0.0605	
3/89		364,421	2.2	0.0140	
3/90		394,447	3	0.0330	
3/91		432,419	1.5	0.0140	
3/92		382,412	12.5	0.1580	

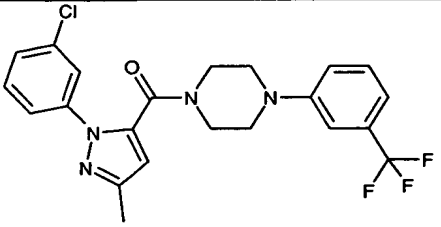
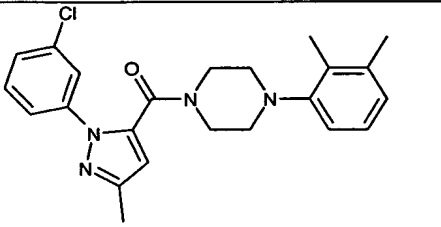
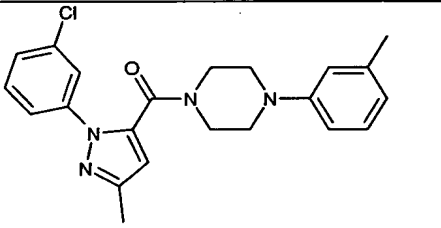
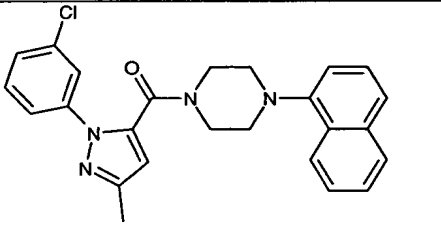
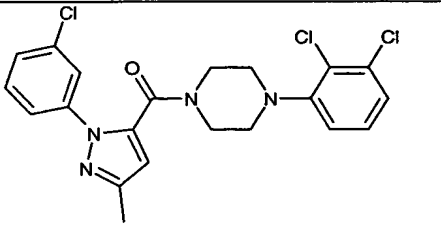
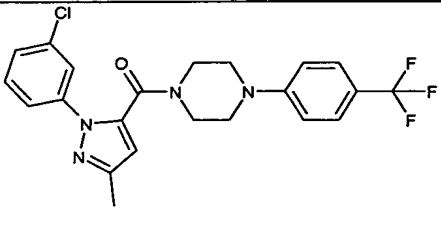
3/93		433,312	1.7	0.0320	
3/94		392,475	0.8	0.0320	
3/95		392,475	3	0.1640	
3/96		394,447	1.8	0.0036	
3/97		410,514	3	0.0830	
3/98		408,474	7	0.1570	

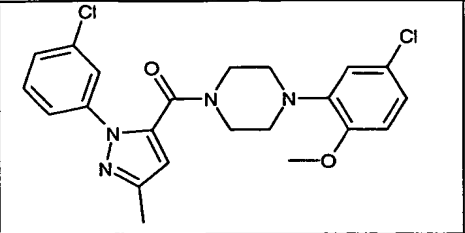
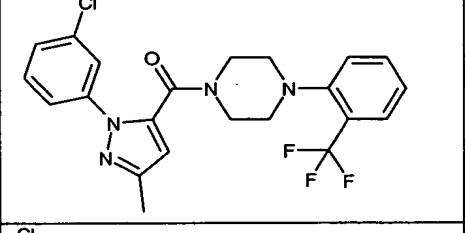
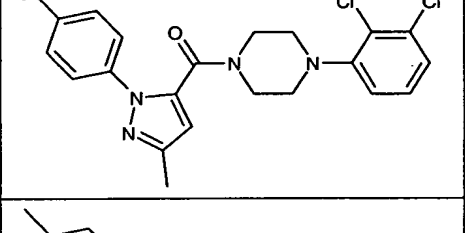
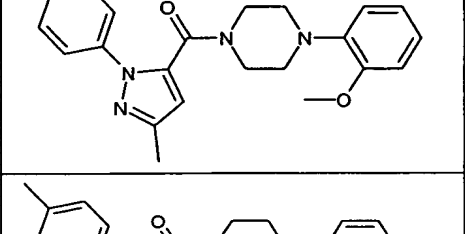
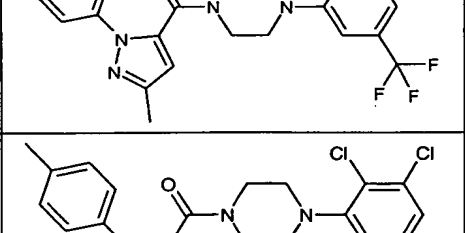
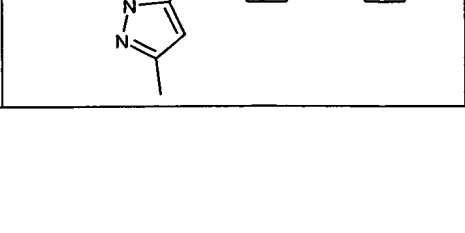
3/99		433,312	2	0.0410	
3/100		422,457	< 25		
3/101		364,421	5	0.5690	
3/102		394,447	13	0.1810	
3/103		392,475	21		
3/104		392,475	5	0.2850	

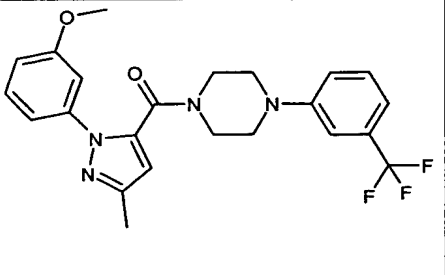
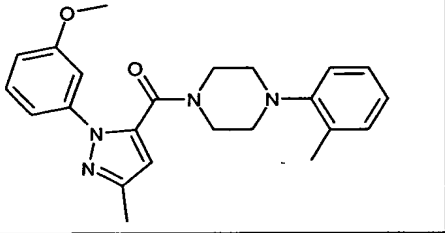
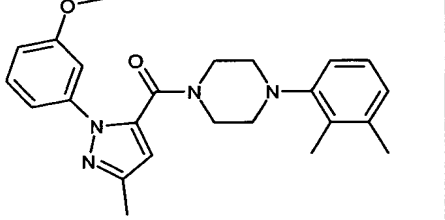
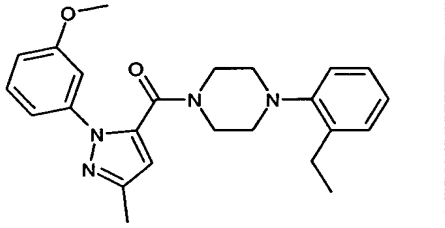
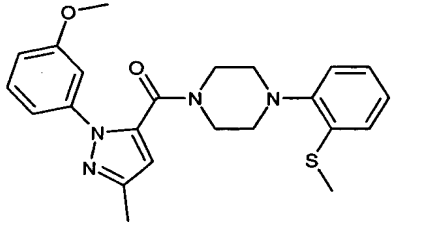
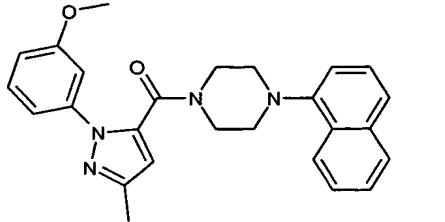
3/105		406,483	4.5	0.1180	
3/106		445,347	7	0.9850	
3/107		347,419	12.5		
3/108		374,485	3.5		
3/109		374,485	8	4.3300	
3/110		415,322		0.2987	

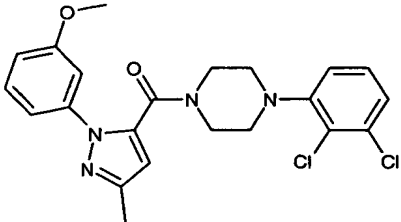
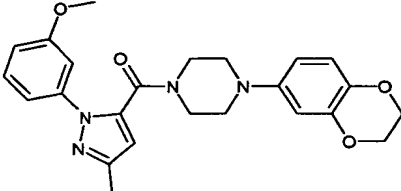
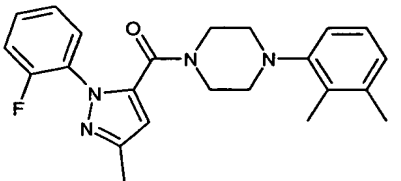
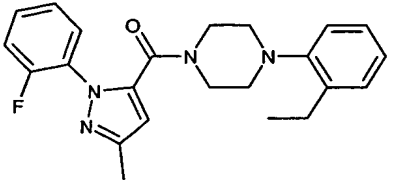
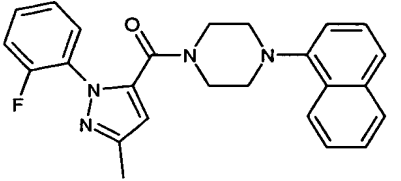
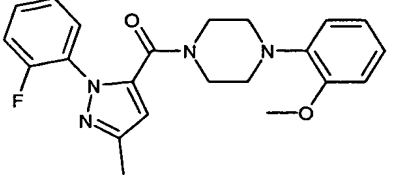
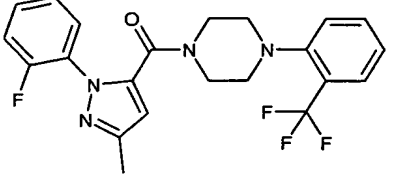
2		374.485	0.6	0.1600	16
3/111		364.421	12.5		
3/112		380.876	15	1.5240	
4		343.427	3	0.0588	
3/113		429.348	1.2	0.0750	
3/114		388.512	0.8		

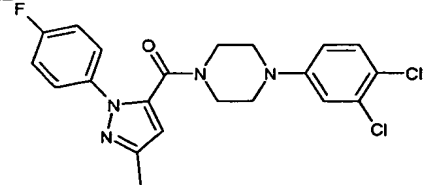
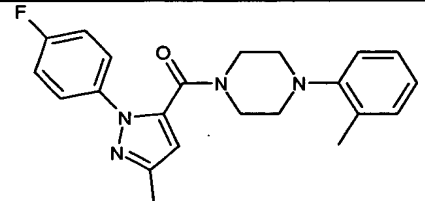
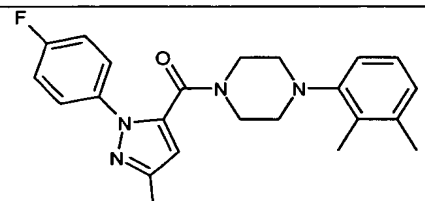
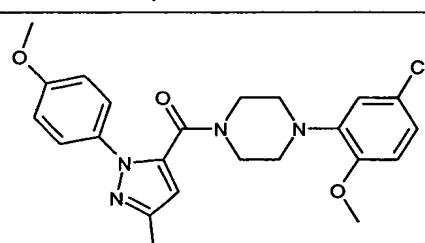
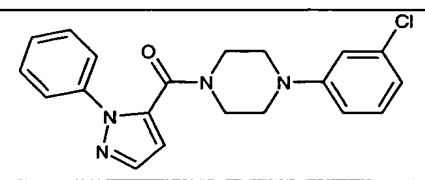
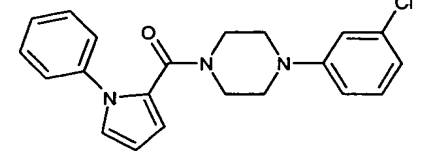
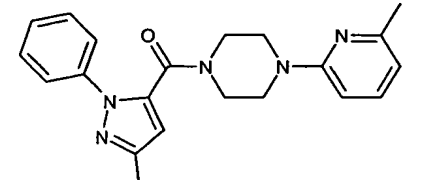
3/115		404.511	20		
3/116		429.348	3	0.1410	
3/117		412.893	7		
3/118		408.474	25		
3/119		433.312	3.1	0.5620	
3/120		410.910		0.040	

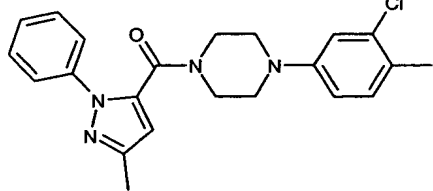
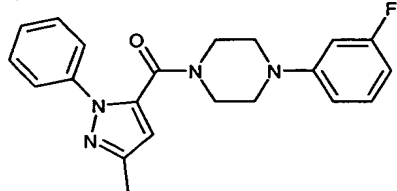
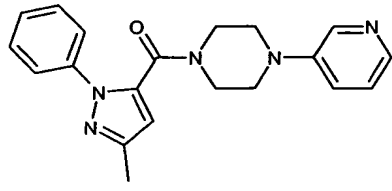
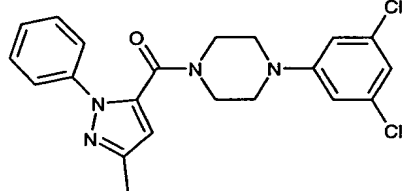
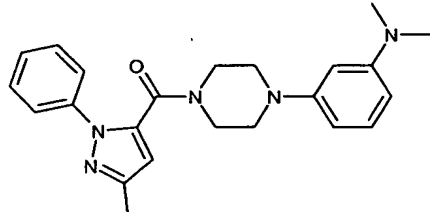
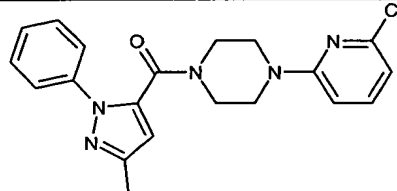
3/121		448.874	3.3	0.0510	
3/122		408.930	7.5		
3/123		394.903	3.3	0.051	
3/124		430.936	12		
3/125		449.767	12.5	0.1480	
3/126		448.874	25	8.7350	

3/127		445.347	1.8		
3/128		448.874	12	0.9010	
3/129		449.767	< 25	2.5580	
3/130		390.484	< 25		
3/131		428.455	3.1	0.1350	
3/132		429.348	20	3.0980	

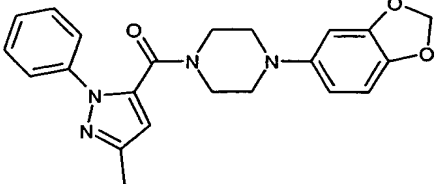
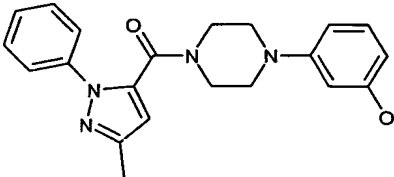
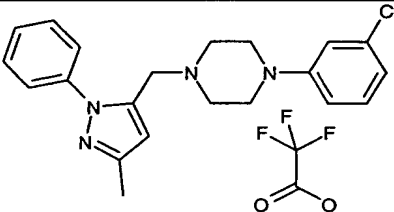
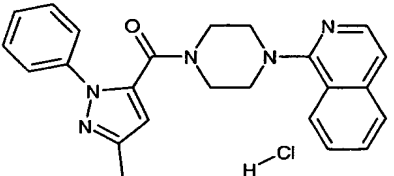
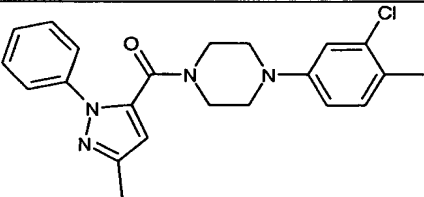
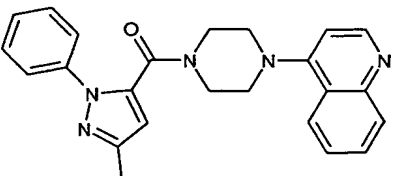
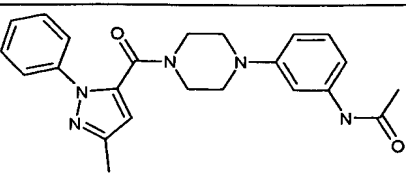
3/133		444.454	6.2	0.2140	
3/134		390.484	4.3		
3/135		404.511	6	0.3210	
3/136		404.511	12.5	0.9320	
3/137		422.550	4.2		
3/138		426.517	< 25	19.9550	

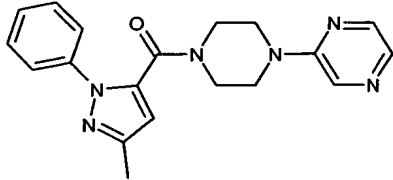
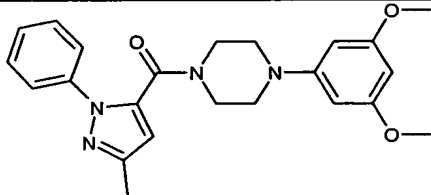
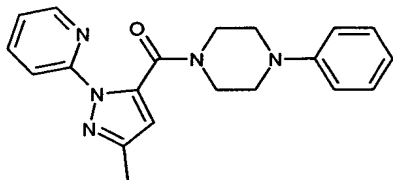
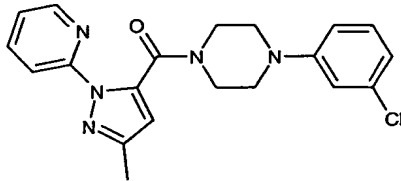
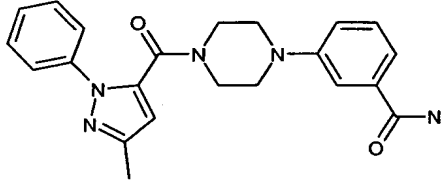
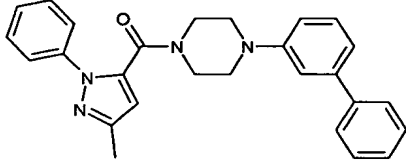
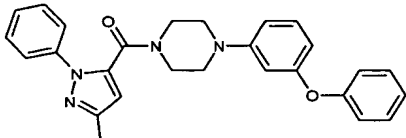
3/139		445.347	< 25	1.3490	
3/140		434.500	< 25	2.9680	
3/141		392.475	7	0.0660	
3/142		392.475	3.8	0.1100	
3/143		414.481	2.5	0.1400	
3/144		394.45	9.5	0.2550	
3/145		432.419	10	1.5060	

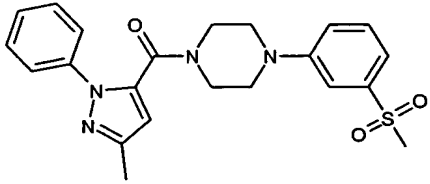
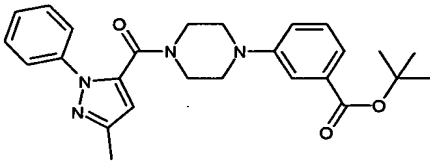
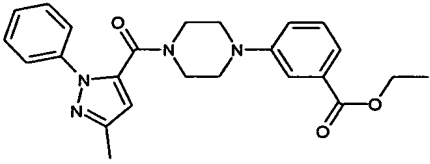
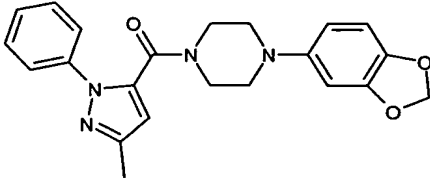
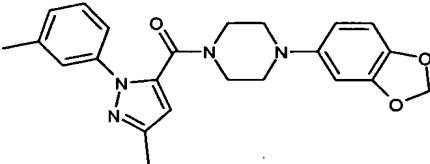
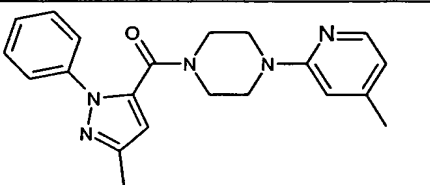
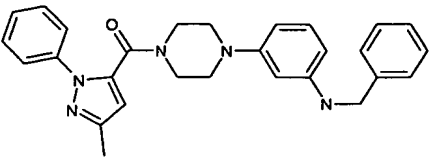
3/146		433.312	1.3	0.0430	
3/147		378.448	7	1.2920	
3/148		392.475	1.5	0.1980	
3/149		440.928	7.5		
5		366.850	1.2	0.0041	
6		365.862	1.2	0.0382	
3/150		361.446	1.1	0.0055	

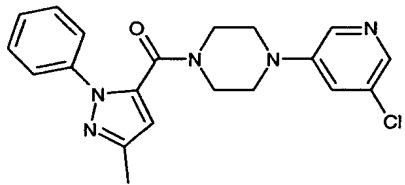
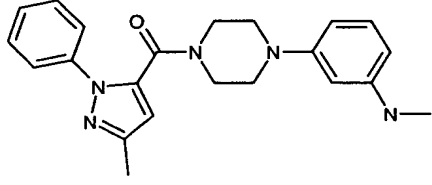
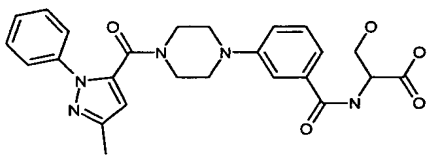
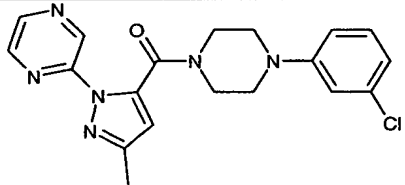
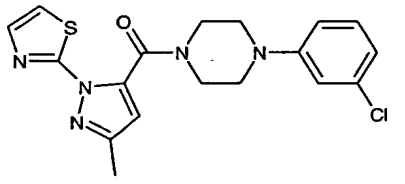
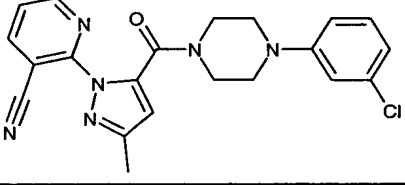
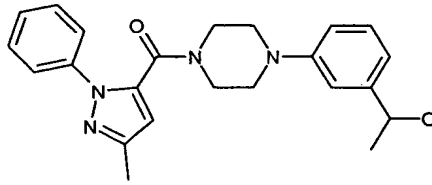
3/151		394.903	1.7	0.0221	
3/152		364.421	0.8	0.0063	
3/153		347.419	2.2	0.0224	
E2		415.32	1.5	0.0001	
E3		399.50	25		
E4		381.87	1.3	0.0047	

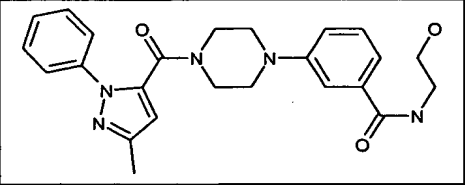
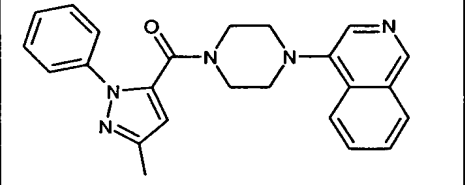
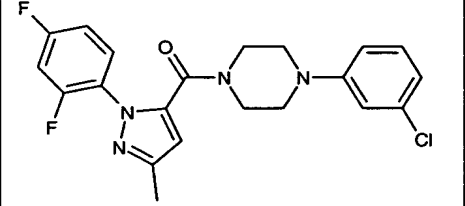
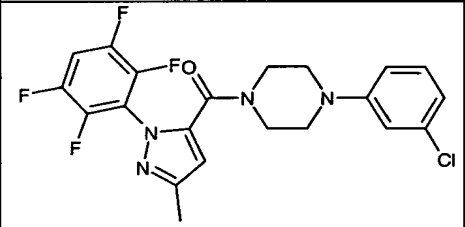
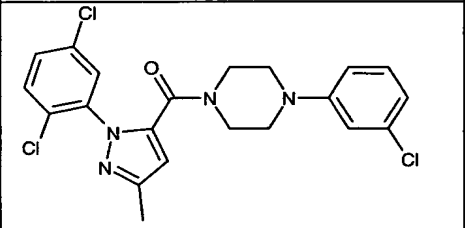
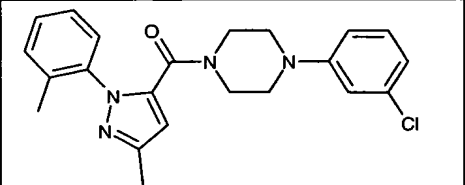
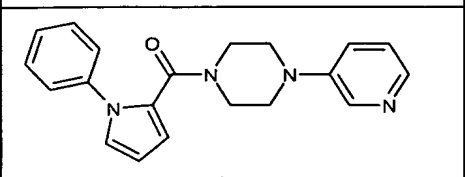
E5		391.43	0.8	0.0030	
E6		425.33	0.9	0.0012	
E7		396.92	1.4	0.0110	
E8		377.45	2		
E9		361.45	3	0.0531	
E10		371.44	0.9	0.0049	
E11		430.43	1	0.0120	

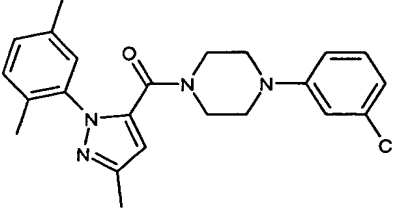
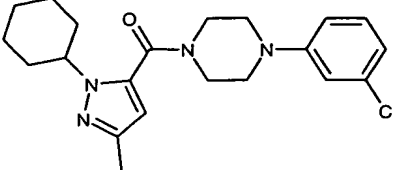
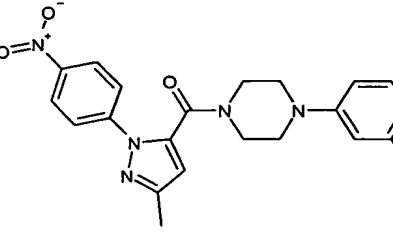
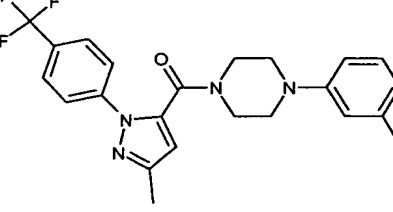
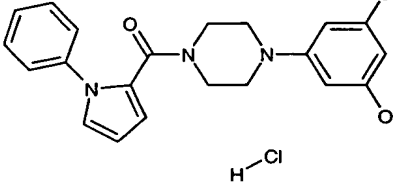
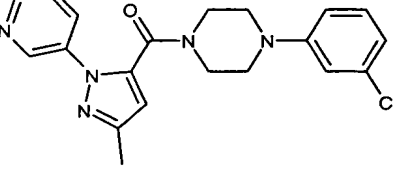
E12		390.44	2.3	0.0031	
E13		362.43	1	0.0142	
E14		480.91	12	3.079	
E15		434.94	14	0.2387	
E16		394.90	1.5	0.0390	
E17		397.48	1.5	0.0085	
E18		403.48	1.2	0.0595	

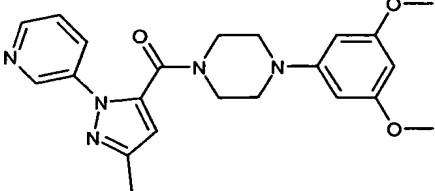
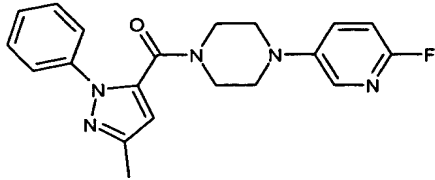
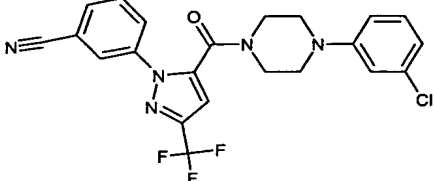
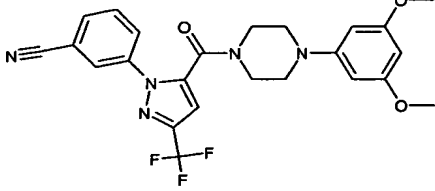
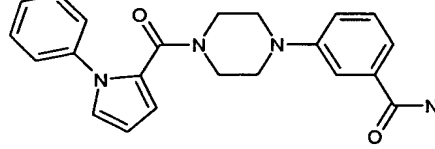
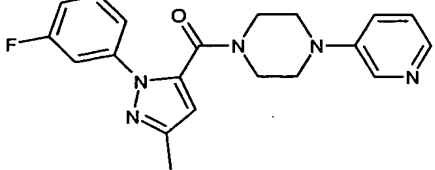
E19		348.41	6	0.040	
E20		406.48	0.29	0.0015	
E21		347.42	9.5	0.1982	
E22		381.87	1.9	0.0064	
E23		389.46	0.32	0.010	
E24		422.53	1.7	0.3119	
E25		438.53	6	0.5602	

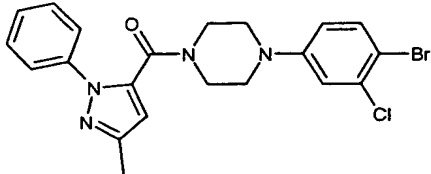
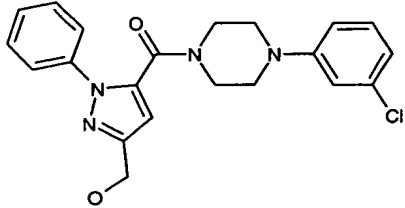
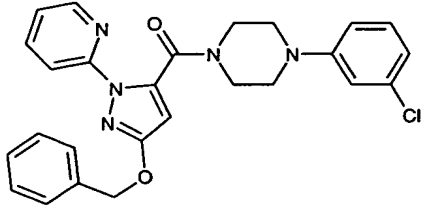
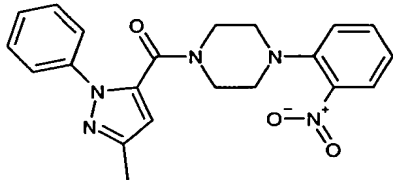
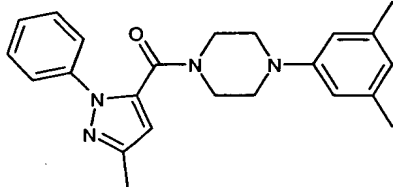
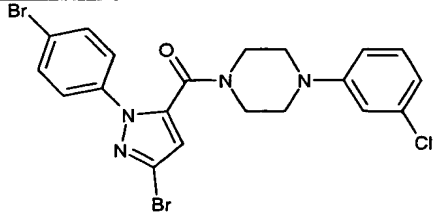
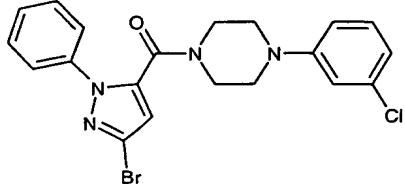
E26		424.52	6.4	0.1351	
E27		446.55	22.5		
E28		418.49	3.4	0.0606	
E29		390.44	0.46	0.0095	
E30		404.47	0.42	0.0021	
E31		361.45	1.5	0.0208	
E32		451.47	3.1	0.5135	

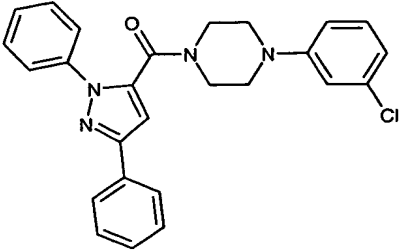
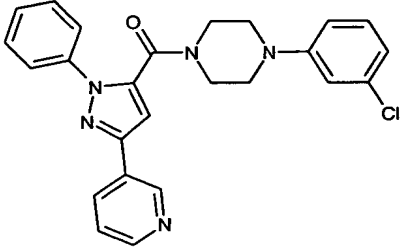
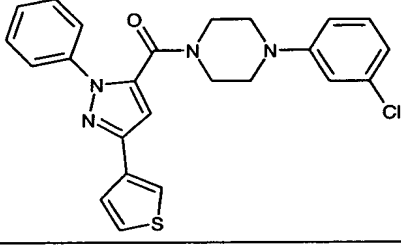
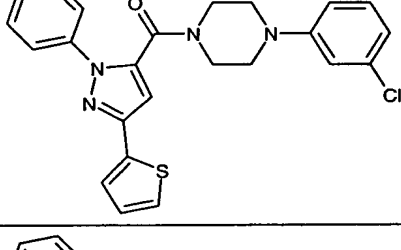
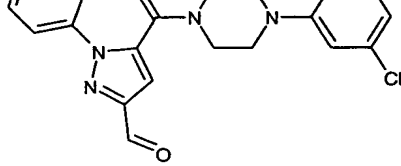
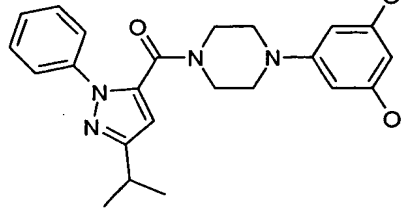
E33		381.87	0.9	0.0089	
E34		375.47	0.8	0.0140	
E35		477.52	5.5		
E36		382.85	20	0.9388	
E37		387.89	2	0.0377	
E38		406.88	4	0.0196	
E39		390.48	2.5	0.0719	

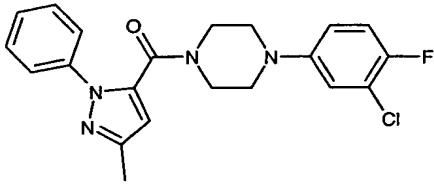
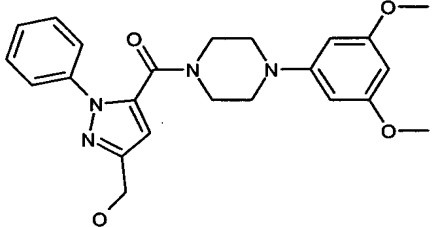
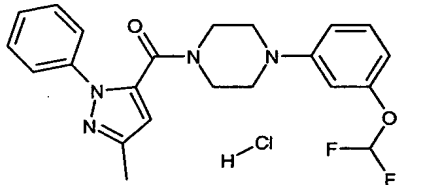
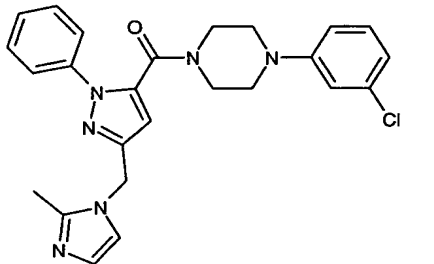
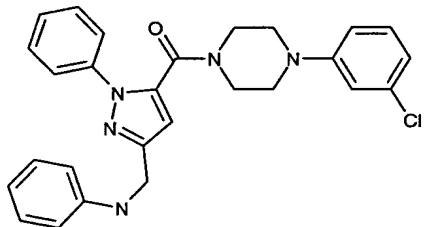
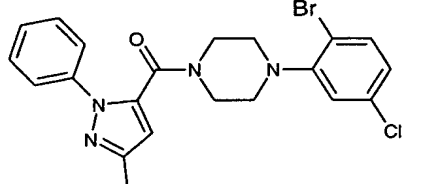
E40		433.51	1.6	0.1185	
E41		397.48	4.5	0.0894	
E42		416.86	2.09	0.0502	
E43		452.84	2.17	1.4635	
E44		449.77	1.68	0.2357	
E45		394.90	0.99	0.0105	
E46		332.41	14.5	1.2360	

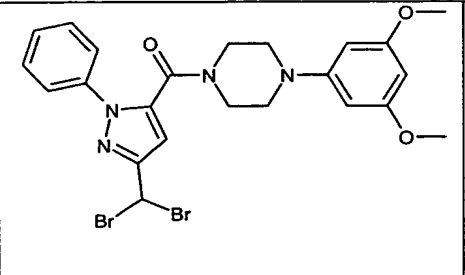
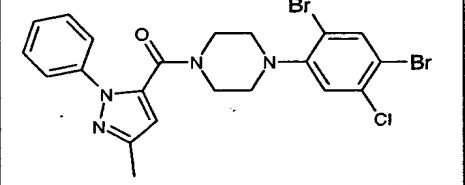
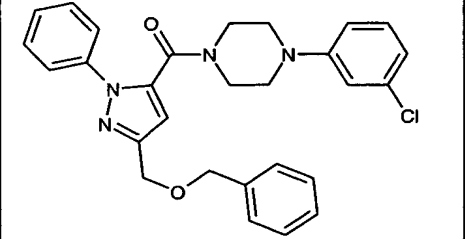
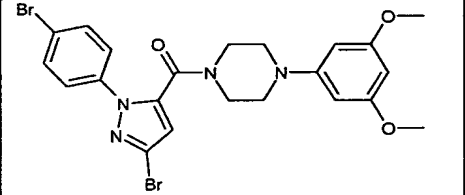
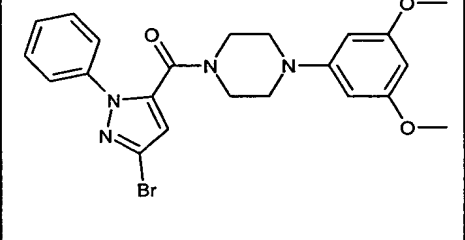
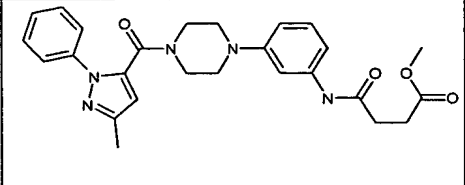
E47		408.93	1.55		
E48		386.92	3.26	0.4895	
E49		425.87	20.2		
E50		448.87	25		
E51	 <chem>HCl</chem>	427.93	1.3	2.2980	
E52		381.87	1.41	0.0102	

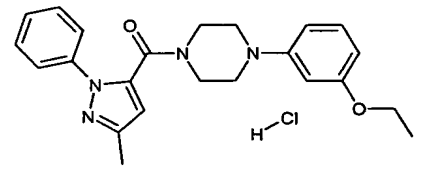
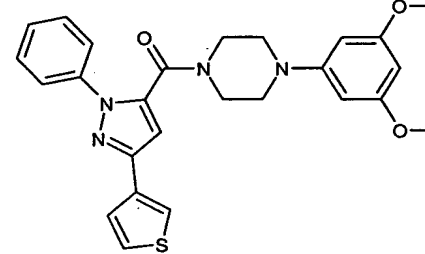
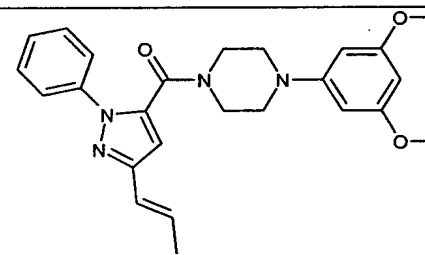
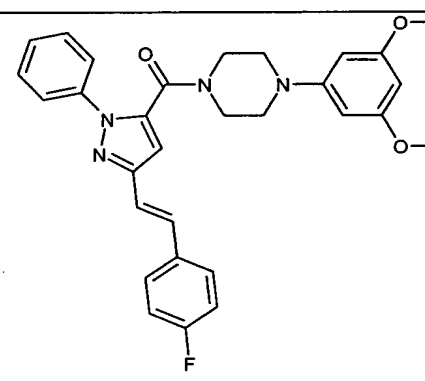
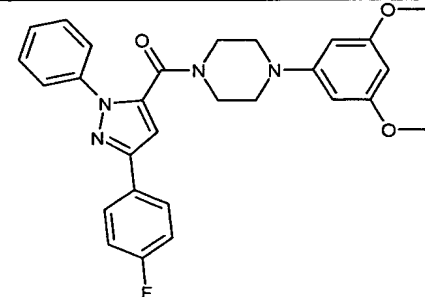
E53		407.47	0.62	0.0111	
E54		365.41	14.2	1.0370	
E55		459.86	3.6	1.3370	
E56		485.46	1.1	0.1450	
E57		374.44	2.0	0.0898	
E58		365.41	1	0.0411	

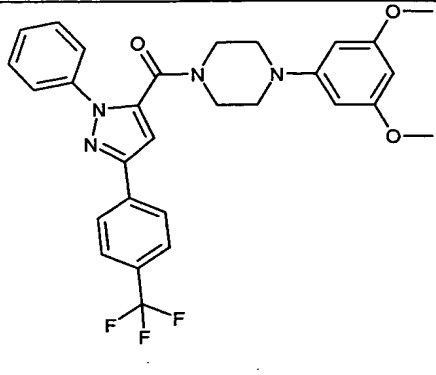
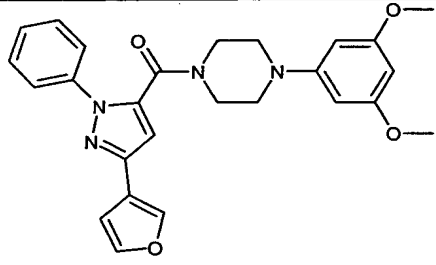
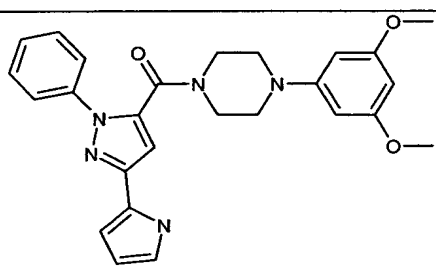
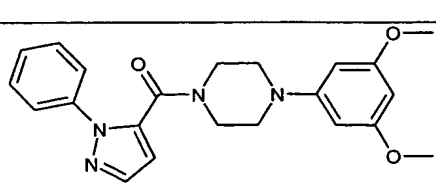
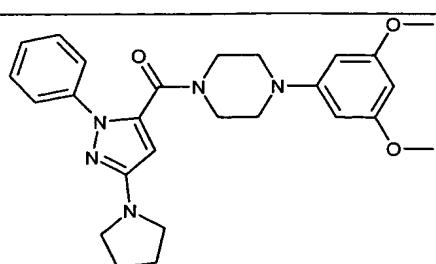
E59		459.77	2.1	0.1040	
E60		396.88	1.37	0.0117	
E61		473.96	2.3	6.0900	
E62		391.43	13.5		
E63		374.49	0.6	0.0022	
E64		524.64	3.5		
E65		445.75	1.7	0.0106	

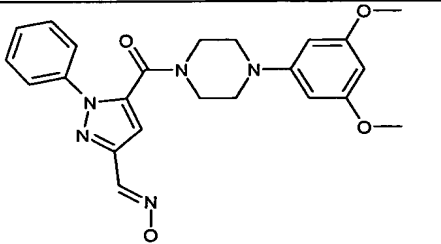
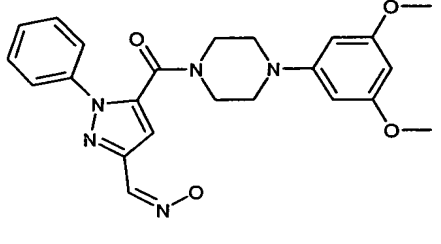
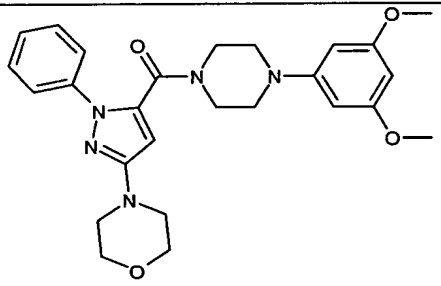
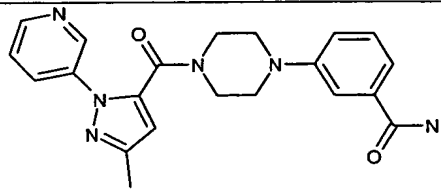
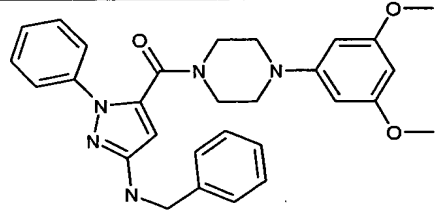
E66		442.95	3.7	1.828	
E67		443.94	2.3	0.2370	
E68		448.98	1.4	0.3390	
E69		448.98	1.7	6.1540	
E70		394.86	1.3	0.0108	
E71		434.54	3.74	0.2000	

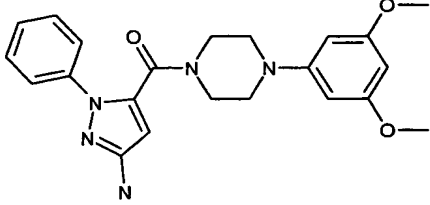
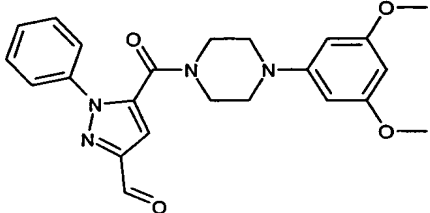
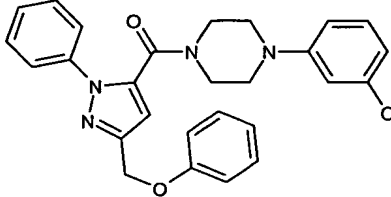
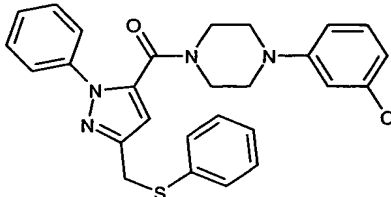
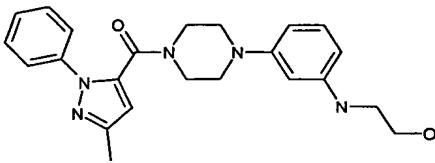
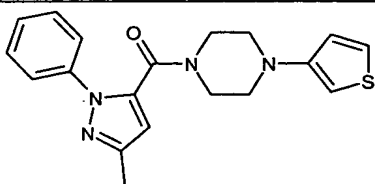
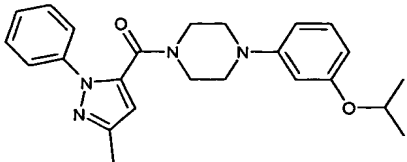
E72		398.87	1.55	0.0066	
E73		422.48	0.99	0.0069	
E74		448.90			
E75		460.97	5.1	0.0612	
E76		471.99	1.9	0.1375	
E77		466.76	0.7	0.0267	

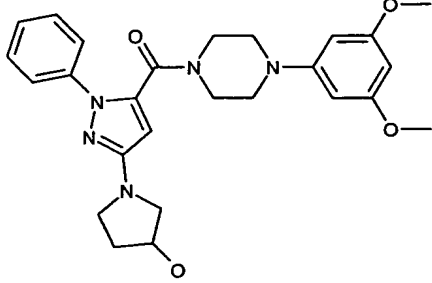
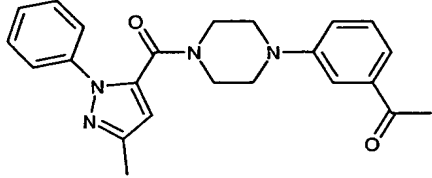
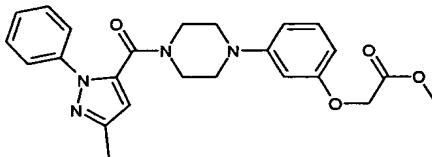
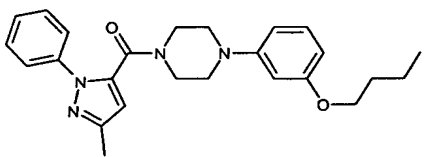
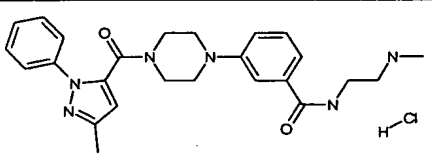
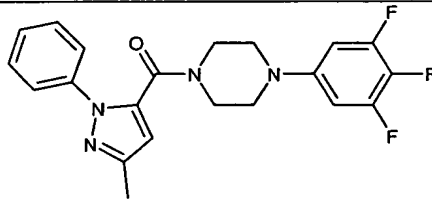
E78		564.28	13.98	0.3180	
E79		545.66	2.2	1.0380	
E80		487.00	4.4	1.1260	
E81		550.25	17.1		
E82		471.34	0.94	0.0018	
E83		475.55	20		

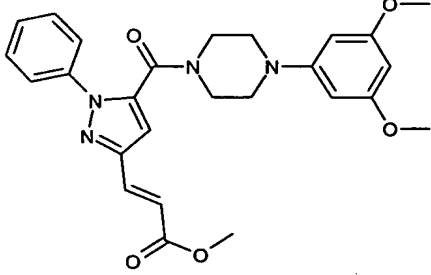
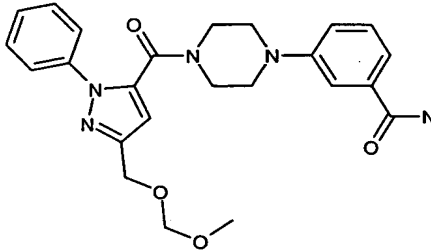
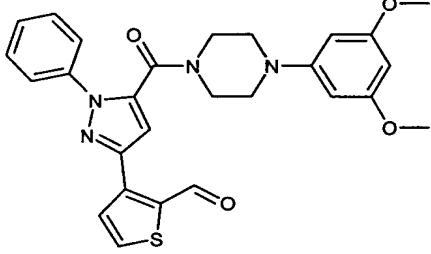
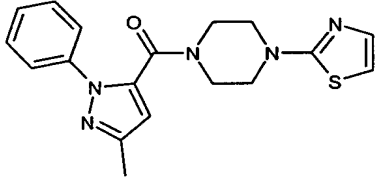
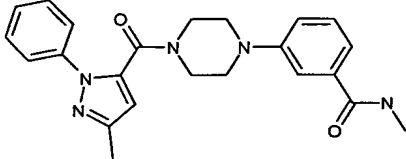
E84		426.94	0.65	0.0029	
E85		474.58	1.39	0.1807	
E86		432.52	0.87	0.0068	
E87		512.58	1.26	1.2830	
E88		486.54	4.53	1.2570	

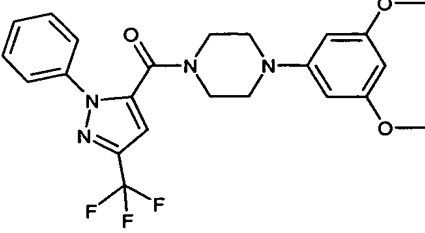
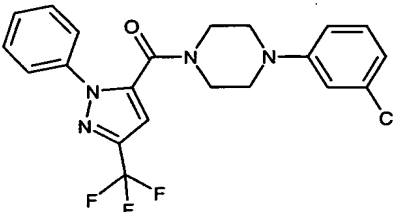
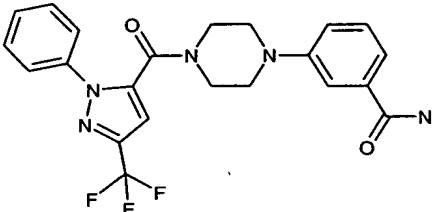
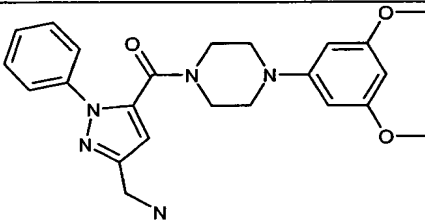
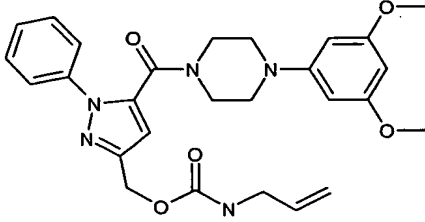
E89		536.55	3.42	1.0980	
E90		458.53	1.73	0.0188	
E91		457.53	1	0.0105	
E92		392.46	1.16	0.0010	
E93		461.56	2.02	0.0063	

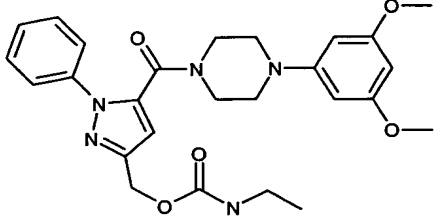
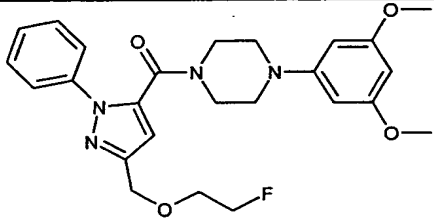
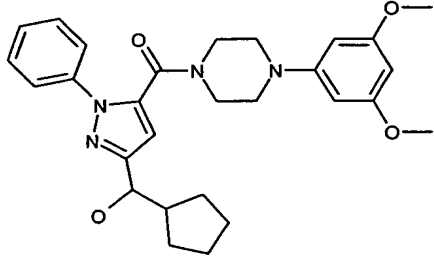
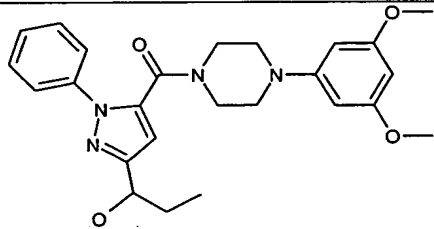
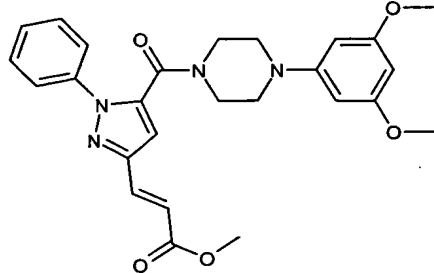
E94		435.48	0.9	0.0020	
E95		435.48	0.8	0.00017	
E96		477.56	11.37	0.0733	
E97		390.44	3.6	0.0811	
E98		497.60	1.4	0.2230	

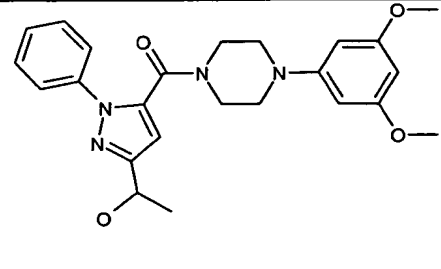
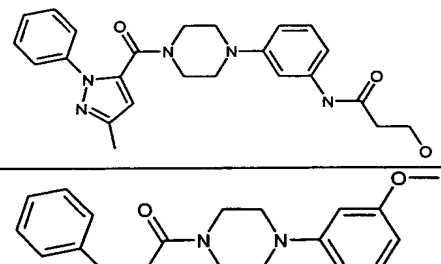
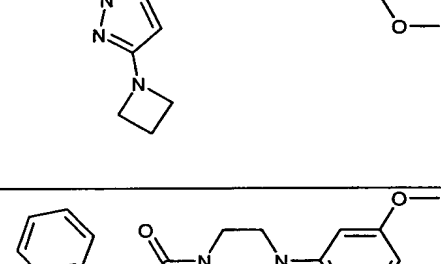
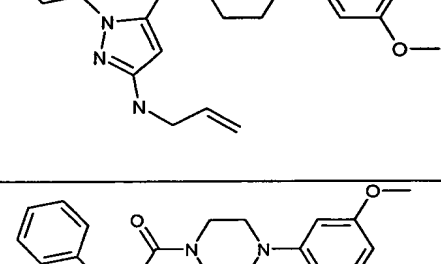
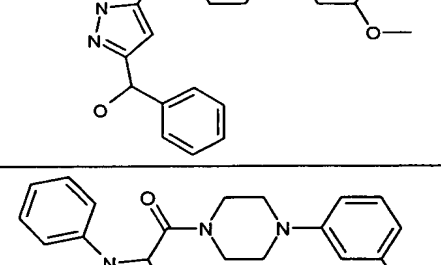
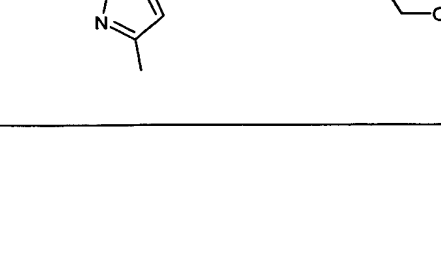
E99		407.47	1	0.0024	
E100		420.47	0.5	0.0041	
E101		472.97	25		
E102		489.04	18		
E103		405.50	1	0.0167	
E104		352.46	8	0.8389	
E105		404.51	3.6	1.6510	

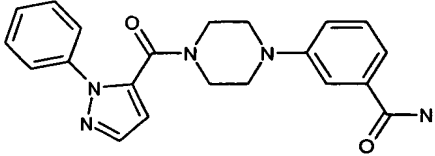
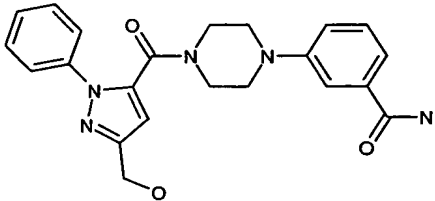
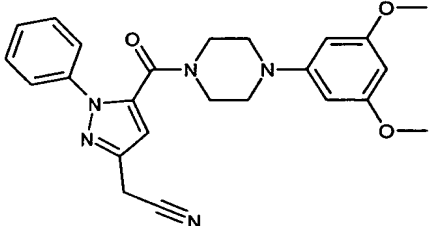
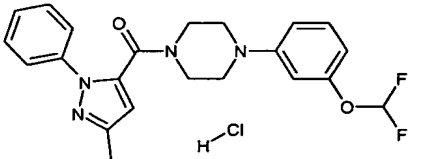
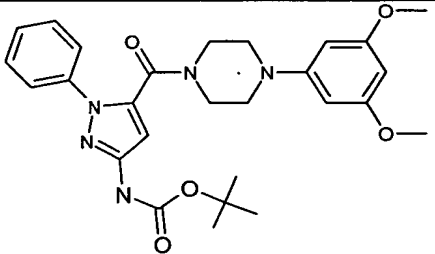
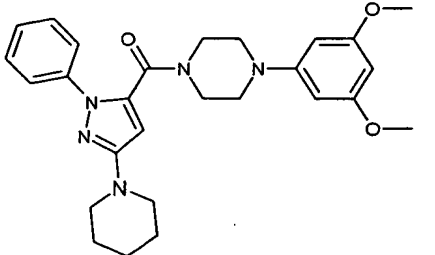
E106		477.56	10	0.1419	
E107		388.47	1.4	0.0104	
E108		434.49	0.9		
E109		418.54	5.2	8.0450	
E110		483.01	12	1.1661	
E111		400.40	2.33		

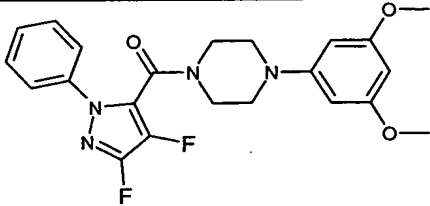
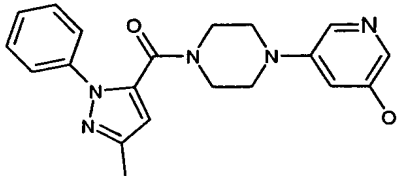
E112		490.56	3		
E113		449.51	9.2		
E114		502.59	12.9		
E115		353.45	< 25	3.2370	
E116		403.48	2.07	0.0113	

E117		460.45	7.9	0.0284	
E118		434.85	2.3	0.4030	
E119		443.43	1.2	0.0103	
E120		421.50	17.9		
E121		505.57	0.9		

E122		493.56	1.2		
E123		468.53	2.5		
E124		490.60	< 25		
E125		450.54	4.1		
E126		476.53	0.8		

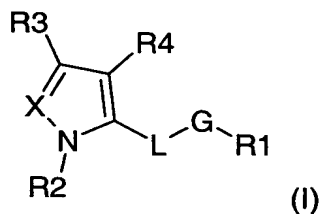
E127		436.51	2.3		
E128		433.51	3.0	0.1196	
E129		447.54	0.9		
E130		447.54	1.5		
E131		498.58	< 25		
E132		376.48	0.9		

E133		375.43	1		
E134		405.46	3.2		
E135		431.95	0.5		
E136		448.89	1.3		
E137		537.66	3.2		
E138		475.59	22		

E139		428.43	2.9		
E140		363.41	16.5		

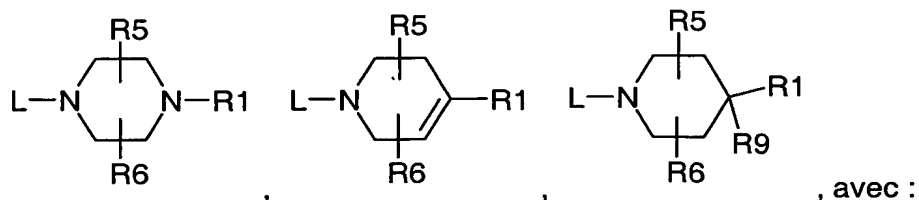
REVENDECATIONS

1. Produit répondant à la formule (I) suivante :



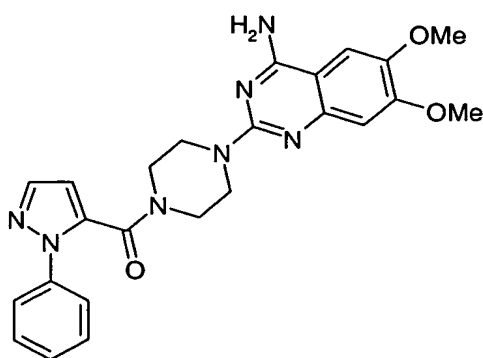
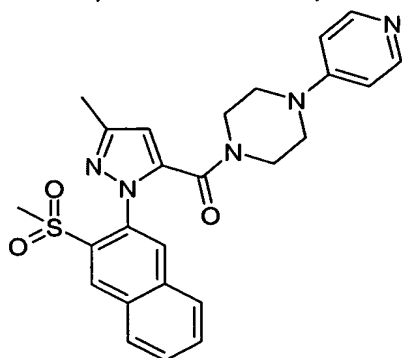
dans laquelle :

- 5 R1, R2 sont indépendamment sélectionnés dans le groupe constitué par aryle, hétéroaryle, aryle substitué, hétéroaryle substitué ; R2 peut également être choisi parmi le groupe (C5-C7)cycloalkyle ;
L est sélectionné dans le groupe constitué par C(R7)(R8), C=O, C=S, C=N(R7);
- 10 R3 est sélectionné dans le groupe constitué par H, halogène, CF3, alkyle, alkyle substitué, alkylène, alkylène substitué, alkynyle, alkynyle substitué, cycloalkyle, cycloalkylène, hétérocyclyle, hétérocyclyle substitué, CO-R7, C(R7)=N-O(R8), COOH, CONH-aryle, CONH-hétéroaryle, CONH-R7, CON(R7)(R8), CO-N(R7)-aryle, CO-N(R7)-hétéroaryle, C(OR7)=NH, C[N(R7)(R8)]=NH, NH2, NH-aryle, NH-hétéroaryle, NH(R7), N(R7)(R8), NH-CO-R7, N(R7)-CO-aryle, N(R7)-CO-hétéroaryle, NH-SO2-R7, NH-SO2-aryle, NH-SO2-hétéroaryle, NH-CH2-CO2(R7), NH-CH2-aryle, NH-CH2-hétéroaryle, NH-COO-(C1-C4)alkyle, NH-CH2-(C2-C3)alkylène, NH-CH2-(C2-C3)alkynyle, N(R7)-N(R8)(R12), N-N=C(R7)(R8), CN, O-R7, O-CH2-aryle, O-CH2-hétéroaryle, S-R7, SO-R7, SO2-R7, aryle, hétéroaryle, cycloalkyle substitué, aryle substitué, hétéroaryle substitué ;
- 15 R4 est sélectionné dans le groupe constitué par H, (C1-C3alkyle) , cyclopropyle, (C2-C3)alkylène, (C2-C3)alkynyle, O(C1-C3)alkyle, S-(C1-C3)alkyle, F, Cl, Br ;
- 20 X est N ou CH ;
- 25 R7, R8, R12 sont indépendamment sélectionnés dans le groupe constitué par H, (C1-C3)alkyle, (C1-C3)alkyle substitué,
L-G-R1 est sélectionné dans le groupe constitué par



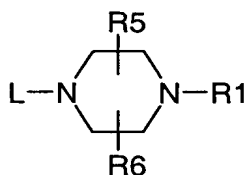
- L, R1 tels que définis précédemment,
 - R5 et R6 sont indépendamment sélectionnés dans le groupe constitué par H, (C1-C3)alkyle, oxo, halogène ; et
- 5 - R9 = (C1-C3)alkyle;

sous forme racémique, enrichie en un énantiomère, enrichie en un diastéréoisomère, ses tautomères, ses prodrogues et ses sels pharmaceutiquement acceptables, sous réserve que le produit de formule (I) ne soit pas un des composés suivants :



10

2. Produit selon la revendication 1, caractérisé en ce que X est N.
3. Produit selon la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce que L-G-R1 est



dans lequel R5 et R6 sont chacun H.

4. Produit selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que R1 est choisi parmi
- 15
- phényle,
 - phényle substitué par au moins un radical choisi parmi halogène, (C1-C3)-alkyle, CON(R10)(R11), O-R10, S-R10, N(R10)(R11),
 - pyridyle,

- pyridyle substitué par au moins un radical choisi parmi halogène, (C1-C3)-alkyle, CON(R10)(R11), O-R10, S-R10, N(R10)(R11), dans lesquels R10, R11 sont indépendamment choisis parmi H, (C1-C3)-alkyle, (C1-C3)-alkyle halogéné.

- 5 5. Produit selon la revendication 4, caractérisé en ce que R1 est choisi parmi :
 - phényle substitué par halogène, (C1-C3)-alkyle, (C1-C3)-alkoxy, ou carboxamide,
 - 2-pyridyle ou 3-pyridyle,
 - 10 - 2-pyridyle ou 3-pyridyle substitué par halogène ou (C1-C3)-alkyle.
6. Produit selon la revendication 5, caractérisé en ce que R1 est phényle substitué par :
 - un radical chloro, ou
 - un ou deux radicaux méthoxy, ou
 - 15 - un radical carboxamide.
7. Produit selon l'une quelconque des revendications 4 à 6, caractérisé en ce que R1 est choisi parmi phényle-2,3-disubstitué, phényle-2,5-disubstitué, phényle-3-substitué, phényle-3,5-disubstitué, phényle-3,4-disubstitué.
- 20 8. Produit selon la revendication 5, caractérisé en ce que R1 est choisi parmi 2-pyridyle-4-substitué, 2-pyridyle-6-substitué, 2-pyridyle-4,6-disubstitué, 3-pyridyle-2-substitué, et 3-pyridyle-5-substitué.
9. Produit selon la revendication 1, caractérisé en ce que R2 est choisi parmi phényle, 3-pyridyle, phényle substitué par au moins un radical choisi
 - 25 parmi halogène, alkyle, O-R10, S-R10, N(R10)(R11), dans lequel R10, R11 sont indépendamment choisis parmi H, (C1-C3)alkyle, (C1-C3)alkyle halogéné.
10. Produit selon la revendication 1, caractérisé en ce que R3 est choisi parmi H, (C1-C3)alkyle, CF₃, hydroxyméthyle, amino, azétidino et
 - 30 pyrrolidino.

11. Produit selon la revendication 10, caractérisé en ce que R3 est choisi parmi méthyle, hydroxyméthyle, CF3 et amino.
12. Produit selon la revendication 1, caractérisé en ce que R4 est H.
13. Produit selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il est choisi
5 parmi:
- (3,5-Dimethyl-1-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)-(4-phenyl-piperazin-1-yl)-methanone
 - (3,5-Dimethyl-1-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)-[4-(2-methoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
 - 10 - (3,5-Dimethyl-1-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)-[4-(3-trifluoromethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
 - (3,5-Dimethyl-1-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)-[4-(4-fluoro-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
 - 1-{4-[4-(3,5-Dimethyl-1-phenyl-1H-pyrazole-4-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-ethanone
 - 15 - [4-(2,4-Dimethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-(3,5-dimethyl-1-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)-methanone
 - [4-(3,4-Dichloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-(3,5-dimethyl-1-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)-methanone
 - 20 - [4-(3,4-Dimethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-(3,5-dimethyl-1-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)-methanone
 - (3,5-Dimethyl-1-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)-(4-o-tolyl-piperazin-1-yl)-methanone
 - [4-(2,3-Dimethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-(3,5-dimethyl-1-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)-methanone
 - 25 - (3,5-Dimethyl-1-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)-[4-(2-ethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
 - [4-(3-Chloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-(3,5-dimethyl-1-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)-methanone
 - (3,5-Dimethyl-1-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)-(4-m-tolyl-piperazin-1-yl)-methanone
 - 30 - (3,5-Dimethyl-1-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)-[4-(4-methoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
 - [4-(2,4-Dimethoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-(3,5-dimethyl-1-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)-methanone

- (3,5-Dimethyl-1-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)-[4-(2-methylsulfanyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- [4-(4-Chloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-(3,5-dimethyl-1-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)-methanone
- 5 - (3,5-Dimethyl-1-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)-(4-naphthalen-1-yl-piperazin-1-yl)-methanone
- [4-(5-Chloro-2-methyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-(3,5-dimethyl-1-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)-methanone
- (3,5-Dimethyl-1-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)-[4-(2-ethoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- 10 - [4-(2,3-Dichloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-(3,5-dimethyl-1-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)-methanone
- (3,5-Dimethyl-1-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)-[4-(4-trifluoromethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- 15 - [4-(5-Chloro-2-methoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-(3,5-dimethyl-1-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)-methanone
- [4-(4-Benzoyloxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-(3,5-dimethyl-1-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)-methanone
- (3,5-Dimethyl-1-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)-[4-(2-trifluoromethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- 20 - [4-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl)-piperazin-1-yl]-(3,5-dimethyl-1-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)-methanone
- [2-(4-Methoxy-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-(4-phenyl-piperazin-1-yl)-methanone
- 25 - [2-(4-Methoxy-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(2-methoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- [2-(4-Methoxy-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(3-trifluoromethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- [4-(4-Fluoro-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(4-methoxy-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- 30 - 1-(4-{4-[2-(4-Methoxy-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazole-3-carbonyl]-piperazin-1-yl}-phenyl)-ethanone
- [4-(2,4-Dimethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(4-methoxy-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- 35 - [4-(3,4-Dichloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(4-methoxy-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone

- [4-(3,4-Dimethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(4-methoxy-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- [2-(4-Methoxy-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-(4-o-tolyl-piperazin-1-yl)-methanone
- 5 - [4-(2,3-Dimethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(4-methoxy-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- [4-(2-Ethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(4-methoxy-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- [4-(3-Chloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(4-methoxy-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- 10 - [2-(4-Methoxy-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-(4-m-tolyl-piperazin-1-yl)-methanone
- [2-(4-Methoxy-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(4-methoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- 15 - [4-(2,4-Dimethoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(4-methoxy-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- [2-(4-Methoxy-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(2-methylsulfanyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- [4-(4-Chloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(4-methoxy-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- 20 - [2-(4-Methoxy-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-(4-naphthalen-1-yl)-piperazin-1-yl)-methanone
- [4-(5-Chloro-2-methyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(4-methoxy-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- 25 - [4-(2-Ethoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(4-methoxy-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- [4-(2,3-Dichloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(4-methoxy-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- [2-(4-Methoxy-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(4-trifluoromethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- 30 - [4-(5-Chloro-2-methoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(4-methoxy-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- [4-(4-Benzoyloxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(4-methoxy-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- 35 - [2-(4-Methoxy-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(2-trifluoromethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone

- [4-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl)-piperazin-1-yl]-[2-(4-methoxy-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- [2-(3-Methoxy-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-(4-phenyl-piperazin-1-yl)-methanone
- 5 - [2-(3-Methoxy-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(2-methoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- [2-(3-Methoxy-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(3-trifluoromethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- [4-(4-Fluoro-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(3-methoxy-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- 10 - 1-(4-{4-[2-(3-Methoxy-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazole-3-carbonyl]-piperazin-1-yl}-phenyl)-ethanone
- [4-(2,4-Dimethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(3-methoxy-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- 15 - [4-(3,4-Dichloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(3-methoxy-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- [4-(3,4-Dimethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(3-methoxy-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- [2-(3-Methoxy-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-(4-o-tolyl-piperazin-1-yl)-methanone
- 20 - [4-(2,3-Dimethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(3-methoxy-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- [4-(2-Ethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(3-methoxy-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- 25 - [4-(3-Chloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(3-methoxy-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- [2-(3-Methoxy-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-(4-m-tolyl-piperazin-1-yl)-methanone
- [2-(3-Methoxy-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(4-methoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- 30 - [4-(2,4-Dimethoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(3-methoxy-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- [2-(3-Methoxy-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(2-methylsulfanyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- 35 - [4-(4-Chloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(3-methoxy-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone

- [2-(3-Methoxy-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-(4-naphthalen-1-yl-piperazin-1-yl)-methanone
- [4-(5-Chloro-2-methyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(3-methoxy-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- 5 - [4-(2-Ethoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(3-methoxy-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- [4-(2,3-Dichloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(3-methoxy-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- [2-(3-Methoxy-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(4-trifluoromethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- 10 - [4-(5-Chloro-2-methoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(3-methoxy-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- [4-(4-Benzoyloxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(3-methoxy-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- 15 - [2-(3-Methoxy-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(2-trifluoromethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- [4-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl)-piperazin-1-yl]-[2-(3-methoxy-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- (5-Methyl-2-phenyl-2H-pyrazol-3-yl)-(4-phenyl-piperazin-1-yl)-methanone
- 20 - [4-(2-Methoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-(5-methyl-2-phenyl-2H-pyrazol-3-yl)-methanone
- (5-Methyl-2-phenyl-2H-pyrazol-3-yl)-[4-(3-trifluoromethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- [4-(4-Fluoro-phenyl)-piperazin-1-yl]-(5-methyl-2-phenyl-2H-pyrazol-3-yl)-methanone
- 25 - 1-[4-[4-(5-Methyl-2-phenyl-2H-pyrazole-3-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl]-ethanone
- [4-(2,4-Dimethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-(5-methyl-2-phenyl-2H-pyrazol-3-yl)-methanone
- 30 - [4-(3,4-Dichloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-(5-methyl-2-phenyl-2H-pyrazol-3-yl)-methanone
- (5-Methyl-2-phenyl-2H-pyrazol-3-yl)-(4-o-tolyl-piperazin-1-yl)-methanone
- [4-(2,3-Dimethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-(5-methyl-2-phenyl-2H-pyrazol-3-yl)-methanone
- 35 - [4-(2-Ethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-(5-methyl-2-phenyl-2H-pyrazol-3-yl)-methanone

- [4-(3-Chloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-(5-methyl-2-phenyl-2H-pyrazol-3-yl)-methanone
- [4-(3-Methoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-(5-methyl-2-phenyl-2H-pyrazol-3-yl)-methanone
- 5 - (5-Methyl-2-phenyl-2H-pyrazol-3-yl)-(4-m-tolyl-piperazin-1-yl)-methanone
- [4-(4-Methoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-(5-methyl-2-phenyl-2H-pyrazol-3-yl)-methanone
- [4-(2,4-Dimethoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-(5-methyl-2-phenyl-2H-pyrazol-3-yl)-methanone
- 10 - (5-Methyl-2-phenyl-2H-pyrazol-3-yl)-[4-(2-methylsulfanyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- [4-(4-Chloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-(5-methyl-2-phenyl-2H-pyrazol-3-yl)-methanone
- (5-Methyl-2-phenyl-2H-pyrazol-3-yl)-(4-naphthalen-1-yl-piperazin-1-yl)-methanone
- 15 - [4-(5-Chloro-2-methyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-(5-methyl-2-phenyl-2H-pyrazol-3-yl)-methanone
- [4-(2-Ethoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-(5-methyl-2-phenyl-2H-pyrazol-3-yl)-methanone
- 20 - [4-(2,3-Dichloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-(5-methyl-2-phenyl-2H-pyrazol-3-yl)-methanone
- (5-Methyl-2-phenyl-2H-pyrazol-3-yl)-[4-(4-trifluoromethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- [4-(5-Chloro-2-methoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-(5-methyl-2-phenyl-2H-pyrazol-3-yl)-methanone
- 25 - [4-(4-Benzoyloxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-(5-methyl-2-phenyl-2H-pyrazol-3-yl)-methanone
- [4-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl)-piperazin-1-yl]-(5-methyl-2-phenyl-2H-pyrazol-3-yl)-methanone
- 30 - N-{4-[4-(5-Methyl-2-phenyl-2H-pyrazole-3-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-methanesulfonamide
- [2-(2-Fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-(4-phenyl-piperazin-1-yl)-methanone
- [2-(2-Fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(2-methoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- 35

- [2-(2-Fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(4-fluoro-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- 1-(4-{4-[2-(2-Fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazole-3-carbonyl]-piperazin-1-yl}-phenyl)-ethanone
- 5 - [4-(2,4-Dimethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(2-fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- [4-(3,4-Dichloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(2-fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- [4-(3,4-Dimethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(2-fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- 10 - [2-(2-Fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-(4-o-tolyl-piperazin-1-yl)-methanone
- [4-(2,3-Dimethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(2-fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- 15 - [4-(2-Ethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(2-fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- [4-(3-Chloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(2-fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- [2-(2-Fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(3-methoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- 20 - [2-(2-Fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-(4-m-tolyl-piperazin-1-yl)-methanone
- [2-(2-Fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(4-methoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- 25 - [4-(2,4-Dimethoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(2-fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- [2-(2-Fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(2-methylsulfanyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- [4-(4-Chloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(2-fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- 30 - [2-(2-Fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-(4-naphthalen-1-yl-piperazin-1-yl)-methanone
- [4-(5-Chloro-2-methyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(2-fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- 35 - [4-(2-Ethoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(2-fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone

- [4-(2,3-Dichloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(2-fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- [2-(2-Fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(4-trifluoromethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- [4-(5-Chloro-2-methoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(2-fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- 5 - [2-(2-Fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(2-trifluoromethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- [4-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl)-piperazin-1-yl]-[2-(2-fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- N-(4-{4-[2-(2-Fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazole-3-carbonyl]-piperazin-1-yl}-phenyl)-methanesulfonamide
- 10 - [2-(3-Fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-(4-phenyl-piperazin-1-yl)-methanone
- [2-(3-Fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(2-methoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- 15 - [2-(3-Fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(3-trifluoromethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- [2-(3-Fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(4-fluoro-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- 1-(4-{4-[2-(3-Fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazole-3-carbonyl]-piperazin-1-yl}-phenyl)-ethanone
- 20 - [4-(2,4-Dimethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(3-fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- [4-(3,4-Dichloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(3-fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- 25 - [4-(3,4-Dimethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(3-fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- [2-(3-Fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-(4-o-tolyl-piperazin-1-yl)-methanone
- [4-(2,3-Dimethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(3-fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- 30 - [4-(2-Ethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(3-fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- [4-(3-Chloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(3-fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone

- [2-(3-Fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(3-methoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- [2-(3-Fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-(4-m-tolyl-piperazin-1-yl)-methanone
- 5 - [2-(3-Fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(4-methoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- [4-(2,4-Dimethoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(3-fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- [2-(3-Fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(2-methylsulfanyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- 10 - [4-(4-Chloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(3-fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- [2-(3-Fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-(4-naphthalen-1-yl-piperazin-1-yl)-methanone
- 15 - [4-(5-Chloro-2-methyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(3-fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- [4-(2-Ethoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(3-fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- [4-(2,3-Dichloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(3-fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- 20 - [2-(3-Fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(4-trifluoromethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- [4-(5-Chloro-2-methoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(3-fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- 25 - [4-(4-Benzoyloxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(3-fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- [2-(3-Fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(2-trifluoromethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- [4-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl)-piperazin-1-yl]-[2-(3-fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- 30 - N-(4-[4-[2-(3-Fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazole-3-carbonyl]-piperazin-1-yl]-phenyl)-methanesulfonamide
- [2-(4-Fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-(4-phenyl-piperazin-1-yl)-methanone
- 35 - [2-(4-Fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(2-methoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone

- [2-(4-Fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(3-trifluoromethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- [2-(4-Fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(4-fluoro-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- 5 - 1-(4-{4-[2-(4-Fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazole-3-carbonyl]-piperazin-1-yl}-phenyl)-ethanone
- [4-(2,4-Dimethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(4-fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- [4-(3,4-Dichloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(4-fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- 10 - [4-(3,4-Dimethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(4-fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- [2-(4-Fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-(4-o-tolyl-piperazin-1-yl)-methanone
- 15 - [4-(2,3-Dimethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(4-fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- [4-(2-Ethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(4-fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- [4-(3-Chloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(4-fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- 20 - [2-(4-Fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(3-methoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- [2-(4-Fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-(4-m-tolyl-piperazin-1-yl)-methanone
- 25 - [2-(4-Fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(4-methoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- [4-(2,4-Dimethoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(4-fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- [2-(4-Fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(2-methylsulfanyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- 30 - [4-(4-Chloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(4-fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- [2-(4-Fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-(4-naphthalen-1-yl-piperazin-1-yl)-methanone
- 35 - [4-(5-Chloro-2-methyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(4-fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone

- [4-(2-Ethoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(4-fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- [4-(2,3-Dichloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(4-fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- 5 - [2-(4-Fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(4-trifluoromethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- [4-(5-Chloro-2-methoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(4-fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- [4-(4-Benzoyloxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(4-fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- 10 - [2-(4-Fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(2-trifluoromethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- [4-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl)-piperazin-1-yl]-[2-(4-fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- 15 - [2-(4-Methanesulfonyl-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-(4-phenyl)-piperazin-1-yl)-methanone
- [2-(4-Methanesulfonyl-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(3-trifluoromethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- 1-(4-{4-[2-(4-Methanesulfonyl-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazole-3-carbonyl]-piperazin-1-yl}-phenyl)-ethanone
- 20 - [4-(2,4-Dimethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(4-methanesulfonyl-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- [2-(4-Methanesulfonyl-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-(4-o-tolyl-piperazin-1-yl)-methanone
- 25 - [4-(3-Chloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(4-methanesulfonyl-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- [2-(4-Methanesulfonyl-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(3-methoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- [2-(4-Methanesulfonyl-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-(4-m-tolyl-piperazin-1-yl)-methanone
- 30 - [4-(2,4-Dimethoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(4-methanesulfonyl-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- [2-(4-Methanesulfonyl-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(2-methylsulfonyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- 35 - [4-(4-Chloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(4-methanesulfonyl-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone

- [4-(5-Chloro-2-methyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(4-methanesulfonyl-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- [4-(2-Ethoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(4-methanesulfonyl-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- 5 - [4-(2,3-Dichloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(4-methanesulfonyl-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- [2-(4-Methanesulfonyl-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(4-trifluoromethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- [4-(4-Benzoyloxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(4-methanesulfonyl-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- 10 - [2-(4-Methanesulfonyl-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(2-trifluoromethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- [4-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl)-piperazin-1-yl]-[2-(4-methanesulfonyl-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- 15 - [2-(3-Chloro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(phenyl-piperazin-1-yl)-methanone
- [2-(3-Chloro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(2-methoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- [2-(3-Chloro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(3-trifluoromethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- 20 - [2-(3-Chloro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(2,4-dimethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- [2-(3-Chloro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(3,4-dimethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- 25 - [2-(3-Chloro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(o-tolyl-piperazin-1-yl)-methanone
- [2-(3-Chloro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(2,3-dimethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- [2-(3-Chloro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(3-methoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- 30 - [2-(3-Chloro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(m-tolyl-piperazin-1-yl)-methanone
- [2-(3-Chloro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(2,4-dimethoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- 35 - [2-(3-Chloro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(2-methylsulfonyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone

- [2-(3-Chloro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(4-chloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- [2-(3-Chloro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-(4-naphthalen-1-yl-piperazin-1-yl)-methanone
- 5 - [2-(3-Chloro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(2-ethoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- [2-(3-Chloro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(2,3-dichloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- [2-(3-Chloro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(4-trifluoromethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- 10 - [4-(5-Chloro-2-methoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(3-chloro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- [4-(4-Benzoyloxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(3-chloro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- 15 - [2-(3-Chloro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(2-trifluoromethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- [2-(3-Chloro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl)-piperazin-1-yl]-methanone
- [2-(4-Chloro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-(4-phenyl-piperazin-1-yl)-methanone
- 20 - [2-(4-Chloro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(2-methoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- [2-(4-Chloro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(3-trifluoromethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- 25 - [2-(4-Chloro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(4-fluoro-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- 1-(4-{4-[2-(4-Chloro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazole-3-carbonyl]-piperazin-1-yl}-phenyl)-ethanone
- [2-(4-Chloro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(3,4-dichloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- 30 - [2-(4-Chloro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(3,4-dimethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- [2-(4-Chloro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-(4-o-tolyl-piperazin-1-yl)-methanone
- 35 - [2-(4-Chloro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(2,3-dimethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone

- [2-(4-Chloro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(2-ethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- [2-(4-Chloro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(3-chloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- 5 - [2-(4-Chloro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(4-methoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- [2-(4-Chloro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(4-chloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- 10 - [2-(4-Chloro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(4-chloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- [2-(4-Chloro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(4-chloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- [2-(4-Chloro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(4-chloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- [2-(4-Chloro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(4-chloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- 15 - [2-(4-Chloro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(2,3-dichloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- [4-(5-Chloro-2-methoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(4-chloro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- [4-(5-Chloro-2-methoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(4-chloro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- [4-(4-Benzyloxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(4-chloro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- 20 - [2-(4-Chloro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-yl)-piperazin-1-yl]-methanone
- [2-(4-Chloro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-yl)-piperazin-1-yl]-methanone
- (5-Methyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-(4-phenyl-piperazin-1-yl)-methanone
- (5-Methyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-[4-(3-trifluoromethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- 25 - [4-(5-Methyl-2-p-tolyl-2H-pyrazole-3-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl-ethanone
- [4-(3,4-Dichloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-[5-methyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- [4-(3,4-Dichloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-[5-methyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- 30 - (5-Methyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-(4-o-tolyl-piperazin-1-yl)-methanone
- [4-(2,3-Dimethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-[5-methyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- [4-(2-Ethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-[5-methyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- 35 - [4-(3-Chloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-[5-methyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone

- [4-(3-Methoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-(5-methyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-methanone
- (5-Methyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-(4-m-tolyl-piperazin-1-yl)-methanone
- [4-(4-Methoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-(5-methyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-methanone
- 5 - [4-(2,4-Dimethoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-(5-methyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-methanone
- [4-(2-Methylsulfanyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-(5-methyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-methanone
- 10 - [4-(4-Chloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-(5-methyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-methanone
- (5-Methyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-(4-naphthalen-1-yl-piperazin-1-yl)-methanone
- [4-(5-Chloro-2-methyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-(5-methyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-methanone
- 15 - [4-(2-Ethoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-(5-methyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-methanone
- [4-(2,3-Dichloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-(5-methyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-methanone
- 20 - (5-Methyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-[4-(4-trifluoromethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- [4-(5-Chloro-2-methoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-(5-methyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-methanone
- [4-(4-Benzoyloxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-(5-methyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-methanone
- 25 - (5-Methyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-[4-(2-trifluoromethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- [4-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl)-piperazin-1-yl]-(5-methyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-methanone
- 30 - N-{4-[4-(5-Methyl-2-p-tolyl-2H-pyrazole-3-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-methanesulfonamide
- (5-Methyl-2-m-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-(4-phenyl-piperazin-1-yl)-methanone
- [4-(2-Methoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-(5-methyl-2-m-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-methanone
- 35 - (5-Methyl-2-m-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-[4-(3-trifluoromethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone

- [4-(4-Fluoro-phenyl)-piperazin-1-yl]-(5-methyl-2-m-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-methanone
- 1-{4-[4-(5-Methyl-2-m-tolyl-2H-pyrazole-3-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-ethanone
- 5 - [4-(2,4-Dimethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-(5-methyl-2-m-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-methanone
- [4-(3,4-Dichloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-(5-methyl-2-m-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-methanone
- [4-(3,4-Dimethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-(5-methyl-2-m-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-methanone
- 10 - (5-Methyl-2-m-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-(4-o-tolyl-piperazin-1-yl)-methanone
- [4-(2,3-Dimethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-(5-methyl-2-m-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-methanone
- [4-(2-Ethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-(5-methyl-2-m-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-methanone
- 15 - [4-(3-Chloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-(5-methyl-2-m-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-methanone
- [4-(3-Methoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-(5-methyl-2-m-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-methanone
- 20 - (5-Methyl-2-m-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-(4-m-tolyl-piperazin-1-yl)-methanone
- [4-(4-Methoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-(5-methyl-2-m-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-methanone
- [4-(2,4-Dimethoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-(5-methyl-2-m-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-methanone
- 25 - [4-(2-Methylsulfanyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-(5-methyl-2-m-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-methanone
- [4-(4-Chloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-(5-methyl-2-m-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-methanone
- (5-Methyl-2-m-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-(4-naphthalen-1-yl-piperazin-1-yl)-methanone
- 30 - [4-(5-Chloro-2-methyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-(5-methyl-2-m-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-methanone
- [4-(2-Ethoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-(5-methyl-2-m-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-methanone
- 35 - [4-(2,3-Dichloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-(5-methyl-2-m-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-methanone

- (5-Methyl-2-m-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-[4-(4-trifluoromethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- [4-(5-Chloro-2-methoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-(5-methyl-2-m-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-methanone
- 5 - [4-(4-Benzoyloxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-(5-methyl-2-m-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-methanone
- (5-Methyl-2-m-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-[4-(2-trifluoromethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- [4-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl)-piperazin-1-yl]-(5-methyl-2-m-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-methanone
- 10 - N-{4-[4-(5-Methyl-2-m-tolyl-2H-pyrazole-3-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-methanesulfonamide
- (2H-Indazol-3-yl)-(4-phenyl-piperazin-1-yl)-methanone
- (2H-Indazol-3-yl)-[4-(2-methoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- 15 - (2H-Indazol-3-yl)-[4-(3-trifluoromethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- [4-(4-Fluoro-phenyl)-piperazin-1-yl]-(2H-indazol-3-yl)-methanone
- 1-{4-[4-(2H-Indazole-3-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-ethanone
- [4-(2,4-Dimethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-(2H-indazol-3-yl)-methanone
- [4-(3,4-Dichloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-(2H-indazol-3-yl)-methanone
- 20 - [4-(3,4-Dimethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-(2H-indazol-3-yl)-methanone
- (2H-Indazol-3-yl)-(4-o-tolyl-piperazin-1-yl)-methanone
- [4-(2,3-Dimethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-(2H-indazol-3-yl)-methanone
- [4-(2-Ethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-(2H-indazol-3-yl)-methanone
- [4-(3-Chloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-(2H-indazol-3-yl)-methanone
- 25 - (2H-Indazol-3-yl)-[4-(3-methoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- (2H-Indazol-3-yl)-(4-m-tolyl-piperazin-1-yl)-methanone
- (2H-Indazol-3-yl)-[4-(4-methoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- [4-(2,4-Dimethoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-(2H-indazol-3-yl)-methanone
- (2H-Indazol-3-yl)-[4-(2-methylsulfanyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- 30 - [4-(4-Chloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-(2H-indazol-3-yl)-methanone
- (2H-Indazol-3-yl)-(4-naphthalen-1-yl-piperazin-1-yl)-methanone
- [4-(5-Chloro-2-methyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-(2H-indazol-3-yl)-methanone
- [4-(2-Ethoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-(2H-indazol-3-yl)-methanone
- [4-(2,3-Dichloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-(2H-indazol-3-yl)-methanone
- 35 - (2H-Indazol-3-yl)-[4-(4-trifluoromethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- [4-(5-Chloro-2-methoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-(2H-indazol-3-yl)-methanone

- [4-(4-Benzoyloxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-(2H-indazol-3-yl)-methanone
- (2H-Indazol-3-yl)-[4-(2-trifluoromethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- [4-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl)-piperazin-1-yl]-(2H-indazol-3-yl)-methanone
- 5 - N-{4-[4-(2H-Indazole-3-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-methanesulfonamide
- (2-Methyl-1-quinolin-2-yl-1H-pyrrol-3-yl)-(4-phenyl-piperazin-1-yl)-methanone
- [4-(3,4-Dichloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-(2-methyl-1-quinolin-2-yl-1H-pyrrol-3-yl)-methanone
- 10 - [4-(2-Methoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-(2-methyl-1-quinolin-2-yl-1H-pyrrol-3-yl)-methanone
- [4-(3,4-Dimethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-(2-methyl-1-quinolin-2-yl-1H-pyrrol-3-yl)-methanone
- 15 - [4-(3-Chloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-(2-methyl-1-quinolin-2-yl-1H-pyrrol-3-yl)-methanone
- [4-(3,4-Dimethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-(1-isoquinolin-1-yl-2-methyl-1H-pyrrol-3-yl)-methanone
- [4-(3-Chloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-(1-isoquinolin-1-yl-2-methyl-1H-pyrrol-3-yl)-methanone
- 20 - (3,5-Dimethyl-1-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)-[4-(3-methoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- N-{4-[4-(3,5-Dimethyl-1-phenyl-1H-pyrazole-4-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-methanesulfonamide
- 25 - [2-(4-Methoxy-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(3-methoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- N-(4-{4-[2-(4-Methoxy-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazole-3-carbonyl]-piperazin-1-yl}-phenyl)-methanesulfonamide
- [2-(3-Methoxy-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(3-methoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- 30 - N-(4-{4-[2-(3-Methoxy-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazole-3-carbonyl]-piperazin-1-yl}-phenyl)-methanesulfonamide
- (5-Methyl-2-phenyl-2H-pyrazol-3-yl)-[4-(2-trifluoromethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- 35 - [4-(4-Benzoyloxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(2-fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone

- N-(4-{4-[2-(4-Fluoro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazole-3-carbonyl]-piperazin-1-yl}-phenyl)-methanesulfonamide
- [2-(4-Methanesulfonyl-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(2-methoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- 5 - [4-(4-Fluoro-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(4-methanesulfonyl-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- [4-(3,4-Dichloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(4-methanesulfonyl-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- [4-(3,4-Dimethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(4-methanesulfonyl-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- 10 - [4-(2,3-Dimethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(4-methanesulfonyl-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- [2-(4-Methanesulfonyl-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(4-methoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- 15 - [2-(4-Methanesulfonyl-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-(4-naphthalen-1-yl)-piperazin-1-yl]-methanone
- [4-(5-Chloro-2-methoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(4-methanesulfonyl-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- N-(4-{4-[2-(4-Methanesulfonyl-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazole-3-carbonyl]-piperazin-1-yl}-phenyl)-methanesulfonamide
- 20 - [2-(3-Chloro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(4-fluoro-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- [2-(3-Chloro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(3,4-dichloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- 25 - [2-(3-Chloro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(2-ethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- [2-(3-Chloro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(3-chloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- [2-(3-Chloro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(4-methoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
- 30 - [4-(5-Chloro-2-methyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-[2-(3-chloro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanone
- N-(4-{4-[2-(3-Chloro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazole-3-carbonyl]-piperazin-1-yl}-phenyl)-methanesulfonamide
- 35 - [2-(4-Chloro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(2,4-dimethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone

- [2-(4-Chloro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(3-methoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
 - [2-(4-Chloro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(2,4-dimethoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
 - 5 - [2-(4-Chloro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(2-methylsulfanyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
 - [2-(4-Chloro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(2-ethoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
 - [2-(4-Chloro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(4-trifluoromethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
 - 10 - [2-(4-Chloro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(2-trifluoromethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone
 - N-(4-{4-[2-(4-Chloro-phenyl)-5-methyl-2H-pyrazole-3-carbonyl]-piperazin-1-yl}-phenyl)-methanesulfonamide
 - 15 - [4-(2-Methoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-(5-methyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-methanone
 - [4-(4-Fluoro-phenyl)-piperazin-1-yl]-(5-methyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-methanone
 - [4-(2,4-Dimethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-(5-methyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-methanone
 - 20 - [4-(3,4-Dimethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-(5-methyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-methanone
14. Produit selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il est choisi parmi :
- 25 - [4-(3-Chloro-phényl)-pipérazin-1-yl]-(5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-méthanone (Exemple 1)
 - [4-(3,4-Diméthyl-phényl)-piperazin-1-yl]-(5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-méthanone (Exemple 2)
 - [4-(3,5-Dichloro-phényl)-piperazin-1-yl]-(5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-méthanone (Exemple E2)
 - 30 - [4-(Quinolén-4-yl)-piperazin-1-yl]-(5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-méthanone (Exemple E17)
 - [4-(3-Chloro-phényl)-pipérazin-1-yl]-(5-hydroxyméthyl-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-méthanone (Exemple E60)

- [4-(3,4-Méthylènedioxy-phényl)-piperazin-1-yl]-(5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-méthanone (Exemple E30)
 - [4-(3,5-Diméthoxy-phényl)-piperazin-1-yl]-(5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-méthanone (Exemple E20)
 - 5 - [4-(3,5-Diméthyl-phényl)-piperazin-1-yl]-(5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-méthanone (Exemple E63)
 - [4-(3-Difluorométhoxy-phényl)-piperazin-1-yl]-(5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-méthanone (Exemple E74)
 - [4-(3-Chloro-phényl)-piperazin-1-yl]-[5-(2-méthyl-imidazol-1-yl-méthyl)-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl]-méthanone (Exemple E75)
 - 10 - [4-(3,5-Diméthoxy-phényl)-piperazin-1-yl]-[5-(1H-pyrrol-2-yl)-méthyl-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl]-méthanone (Exemple E91)
 - [4-(3,5-Diméthoxy-phényl)-piperazin-1-yl]-[5-(pyrrolidin-1-yl)-méthyl-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl]-méthanone (Exemple E93)
 - 15 - [4-(3-Carboxamido-phényl)-piperazin-1-yl]-(5-trifluorométhyl-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-méthanone (Exemple E119)
 - [5-(Azétidin-1-yl)-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl]-[4-(3,5-diméthoxy-phényl)-piperazin-1-yl]-méthanone (Exemple E129)
 - [4-(3-Carboxamido-phényl)-piperazin-1-yl]-(2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-méthanone (Exemple E133)
 - 20 - [4-(3-Carboxamido-phényl)-piperazin-1-yl]-(5-hydroxyméthyl-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-méthanone (Exemple E134)
 - [4-(3-Carboxamido-phényl)-piperazin-1-yl]-(5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-méthanone (Exemple E23)
 - 25 - [4-(3,5-Diméthoxy-phényl)-piperazin-1-yl]-(5-hydroxyméthyl-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-méthanone (Exemple E73)
 - (5-Amino-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-[4-(3,5-diméthoxy-phényl)-piperazin-1-yl]-méthanone (Exemple E99).
15. Produit selon la revendication 14, caractérisé en ce qu'il est choisi
- 30 parmi :
- [4-(3-Carboxamido-phényl)-piperazin-1-yl]-(5-méthyl-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-méthanone (Exemple E23)
 - [4-(3,5-Diméthoxy-phényl)-piperazin-1-yl]-(5-hydroxyméthyl-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-méthanone (Exemple E73)

- (5-Amino-2-phényl-2H-pyrazol-3-yl)-[4-(3,5-diméthoxy-phényl)-piperazin-1-yl]-méthanone (Exemple E99).

16. Composition pharmaceutique comprenant un produit selon l'une quelconque des revendications précédentes, en combinaison avec un excipient pharmaceutiquement acceptable.
17. Utilisation d'un produit selon l'une quelconque des revendications 1 à 15, comme agent inhibant la polymérisation de la tubuline.
18. Utilisation d'un produit selon l'une quelconque des revendications 1 à 15, comme agent inhibant la prolifération de cellules tumorales.
19. Utilisation d'un produit selon l'une quelconque des revendications 1 à 15, pour favoriser la désagrégation d'amas de cellules provenant d'un tissu vasculaire.
20. Utilisation d'un produit selon l'une quelconque des revendications 1 à 15, pour la fabrication d'un médicament utile pour traiter un état pathologique.
21. Utilisation selon la revendication 20, dans laquelle l'état pathologique est le cancer.

BREVET D'INVENTION

PRODUITS N-ARYL-HETEROAROMATIQUES, COMPOSITIONS LES
CONTENANT ET UTILISATION

AVENTIS PHARMA S.A.

ABREGE

Produits N-aryl-hétéroaromatiques, compositions les contenant et utilisation.
La présente invention concerne de nouveaux composés chimiques, particulièrement de nouveaux produits N-aryl-hétéroaromatiques, des compositions les contenant, et leur utilisation comme médicaments, en particulier en oncologie.